

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1924

THÈSE

13

POUR

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

André JAUBERT

Né à Fréjus (Var) le 8 Juin 1892 (AR)

Chef de Laboratoire à l'Hôpital Ambroise Paré

Diplômé de l'École d'Alfort

Ancien Élève de l'Institut Pasteur

L'IMMUNITÉ LOCALE

ET SES APPLICATIONS

Président de Thèse : M. le Professeur CH. ACHARD

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1924

13

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

DU MEME AUTEUR

Dispositif spécial d'éclairage sur fond noir pour l'examen comparatif de modifications subies par les suspensions colloïdales organiques ou minérales. (En collaboration avec M. Latapie, *C. R. Biologie*, 3 juin 1922.)

Intra dermo vaccinothérapie de l'acné polymorphe infectée. (*C. R. Biologie*, 21 avril 1923.)

Affection à levures traitée et guérie par la vaccinothérapie. (En collaboration avec M. Goy, *C. R. Biologie*, 21 juillet 1923.)

Bactériologie et Immunothérapie des Endocardites infectieuses. (*J. de Médecine de Paris*, 22 septembre 1923.)

Un cas d'onyxis et périonyxis à coli-bacilles traité par auto-vaccin. (Présenté par M. Montlaur, *C. R. Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 10 janvier 1924.)

Vaccination Staphylococcique chez les nourrissons. (*Les Sciences médicales*, 15 janvier 1924.)

Nouvel antigène pour le séro-diagnostic de la syphilis. (*C. R. Biologie*, 5 avril 1924.)

Un cas de rectite proliférante et sténosante. Disparition de l'écoulement et des gonocoques sous l'influence de la vaccination. (En collaboration avec M. Gautier. Rapport de M. Chevassu, *Bulletin de la Société Française d'Urologie*, 7 juillet 1924.)

Epidydymite à coli-bacilles. Auto-vaccinothérapie. (*Sciences Médicales*, 31 octobre 1924.)

Procédé rapide pour obtenir les filtrats microbiens. (En collaboration avec M. Goiffon, *C. R. Biologie*, 29 novembre 1924.)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1924

THÈSE

N°

POUR

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

André JAUBERT

Né à Fréjus (Var) le 8 Juin 1892 (AR)

Chef de Laboratoire à l'Hôpital Ambroise Paré

Diplômé de l'École d'Alfort

Ancien Élève de l'Institut Pasteur

L'IMMUNITÉ LOCALE

ET SES APPLICATIONS

Président de Thèse : M. le Professeur CH. ACHARD

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1924

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHEL.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.....	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER.
	GILBERT.
Clinique médicale	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	N...
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	N...
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI.....	Pathologie médicale.	LABBÉ (Henri)...	Chimie biologique.
ALGLAVE.....	Pathologie chirurgic ^{ie} .	LARDENNOIS.....	Pathologie chirurgic ^{ie} .
AUBERTIN.....	Pathologie médicale.	LE LORIER.....	Obstétrique.
BASSET.....	Pathologie chirurgic ^{ie} .	LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie
BEAUDOUIN.....	Pathologie médicale.	LEMIERRE.....	Pathologie médicale.
BINET.....	Physiologie.	LÉVY-SOLAL.....	Obstétrique.
BLANCHETIÈRE.	Chimie biologique.	LHERMITTE.....	Pathologi ^e mentale.
BRANCA.....	Histologie.	LIAN.....	Pathologie médicale.
BRULÉ.....	Pathologie médicale.	MATHIEU.....	Pathologie chirurgic ^{ie} .
BUSQUET.....	Pharmacologie et ma- tière médicale.	METZGER.....	Obstétrique.
CADENAT.....	Pathologie chirurgic ^{ie} .	MOCQUOT.....	Pathologie chirurgic ^{ie} .
CHAMPY.....	Histologie.	MONDOR.....	Pathologie chirurgic ^{ie} .
CHIRAY.....	Pathologie médicale.	MOURE.....	Pathologie chirurgic ^{ie} .
CLERC.....	Pathologie médicale.	MULON.....	Histologie.
DEBRÉ.....	Hygiène.	PHILIBERT.....	Bactériologie.
I. de JONG.....	Anatomie pathologique.	RIBIERRE.....	Pathologie médicale.
DUVOIR.....	Médecine légale.	RICHET Fils.....	Physiologie.
ÉCALLE.....	Obstétrique.	ROUVIÈRE.....	Anatomie.
FIESSINGER.....	Pathologie médicale.	STROHL.....	Physique médicale.
FOIX.....	Pathologie médicale.	TANON.....	Pathologie médicale.
GARNIER.....	Pathologie expériment.	TIFFENEAU.....	Pharmacologie et ma- tière médicale.
HARVIER.....	Pathologie médicale.	VAUDESCAL.....	Obstétrique.
HEITZ-BOYER...	Urologie.	VERNE.....	Histologie.
HOVELACQUE...	Anatomie.	VILLARET.....	Pathologie médicale.
JOYEUX.....	Parasitologie.	WELTER.....	Ophthalmologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
CAMUS.....	Physiologie.	RETTERRER.....	Histologie.
GOUGEROT.....	Pathologie médicale.	ROUSSY.....	Anatomie pathologique.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.	OMBRÉDANNE...	Clinique chirurgicale infantile.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.	PROUST.....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE...	Clinique médicale.	RATHERY.....	Clinique médicale.
LEREBoullet..	Clinique médicale infantile.	SCHWARTZ.....	Clinique chirurgicale.
LÉRJ.....	Clinique médicale.	TERRIEN.....	Clinique ophtalmologie.
LÉPER.....	Clinique médicale.		

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé...	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
N... ..	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

Médecin de l'Hôpital Beaujon,

Qui a bien voulu me faire l'honneur de
présider ma thèse.

Hommage très respectueux.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR CH. LAUBRY

Médecin de l'Hôpital de Boulogne :

Officier de la Légion d'Honneur.

En témoignage de ma respectueuse et inaltérable affection pour celui qui fut toujours pour moi le meilleur des maîtres et des amis.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VALLÉE
ET A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE D'ALFORT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BESREDKA
ET A MES MAÎTRES DE L'INSTITUT PASTEUR

A MES MAÎTRES
DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE DOCTEUR CH. LAUBRY (Hôpital Cochin,
Externat, 1921) ;

MONSIEUR LE DOCTEUR BROUARDEL (Hôpital Necker,
Externat, 1922 ;

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DUVAL (Hôpital de
Vaugirard, Externat, 1923) ;

MONSIEUR LE DOCTEUR HUDELO (Hôpital Saint-Louis,
Externat, 1923 ;

MONSIEUR LE DOCTEUR COUVELAIRE (Clinique Baudelocque,
Stage, 1924).

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DEBRÉ

À MES AMIS LES DOCTEURS R. GOIFFON, F. NEPVEUX,
D. ROUTIER, R. GIROUX, S. BLOCH, F. BORDET,
J. WALSER, E. DOUMER, L. MALLET.

X —

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA FEMME

MEIS ET AMICIS

A MES CHERS DISPARUS

AVANT-PROPOS

Nous tenons à nous excuser d'avoir choisi comme sujet de travail une question aussi vaste et aussi importante que celle de l'immunité locale, puisqu'elle est intimement liée au grand problème de l'infection et de la défense de l'organisme. Des savants tels que Pasteur, Metchnikoff et Bordet ont consacré de longues années de leur illustre carrière à cette étude et c'est à la lumière de leurs conceptions que jusqu'à présent nous nous sommes laissés guider pour la recherche de la vérité.

Depuis quelques années, de nombreuses observations semblent avoir ouvert de nouvelles routes sur ce terrain si délicat. A côté de l'immunité générale, avec participation des humeurs et de l'organisme entier, on distingue de plus en plus un mode de défense purement localisé, propre à certains tissus et à certains organes. Cette immunité locale serait l'expression d'une immunisation complète de l'organisme, mais comme elle nous a dévoilé des phénomènes nouveaux, nos conceptions sur l'Immunité et l'Immunothérapie tendent de plus en plus à se modifier.

Nous voulons ici simplement, résumer l'état actuel

de nos connaissances sur cette importante question et insister sur les conséquences pratiques qui en découleront. La vaccination préventive, la vaccinothérapie curative, le mode de préparation des vaccins et leur mode d'introduction sont autant de questions qui, chaque jour, posent aux praticiens des problèmes nouveaux.

Puissions-nous par ce court exposé bibliographique d'une question où nos observations personnelles ne peuvent que tenir une place infime, avoir réussi à mettre en évidence les principaux faits déjà acquis et à inciter les chercheurs à de nouvelles observations fructueuses.

IMMUNITÉ GÉNÉRALE ET IMMUNITÉ LOCALE

« Tous les éléments vivants peuvent acquérir une certaine immunité ». (METCHNIKOFF, *L'Immunité dans les maladies infectieuses*, p. 500.)

« Chaque virus a son organe. Chaque organe son immunité. » (BEREDKA, *Bull. T. P.*, 15 juillet 1922.)

Comme l'a écrit Metchnikoff, « l'immunité contre les maladies infectieuses doit être comprise, comme l'ensemble des phénomènes, grâce auxquels un organisme peut résister à l'attaque des microbes qui produisent ces maladies. »

Cette résistance peut être naturelle ; ou bien elle peut résulter de la guérison d'une maladie spontanée ou être artificiellement conférée. On dit alors qu'elle est acquise et dans cette immunité acquise, on distingue, l'immunité acquise active qui résulte de la vaccination et de la guérison, et l'immunité acquise passive qui est le résultat de l'inoculation d'un sérum spécifique capable de conférer ses propriétés immunisantes. Mais, que l'immunité soit naturelle ou acquise, active ou passive, anti-microbienne ou anti-toxique elle met vraisemblablement

blement toujours en œuvre les mêmes procédés fondamentaux qui constituent l'organisation naturelle défensive de tout organisme. Et avant d'envisager les propriétés spéciales aux immunosérums, avant de voir ce qui les caractérise et ce qui les différencie des sérums normaux, arrêtons nous à cet acte de vie si important, si «captivant», qu'est la phagocytose.

Metchnikoff nous a montré comment du Plasmode à l'organisme le plus compliqué, la cellule amiboïde, qu'elle soit isolée ou fasse partie d'une masse complexe, est capable à elle seule de se nourrir et de se défendre. Cette cellule, apte à saisir, à englober, à digérer les éléments nutritifs, saura dans un plus haut degré de l'échelle se différencier et s'adapter à un rôle de défense. Le leucocyte qui s'infiltre entre les cellules endothéliales des capillaires, qui passe dans la circulation et vient à la surface des muqueuses ou dans n'importe quel point en danger de l'organisme, pourra entourer le microbe ennemi, pousser des prolongements, l'englober et le digérer. Qui n'a pas suivi avec émotion, sous le microscope ou sur un écran, la lutte angoissante des leucocytes contre leurs ennemis. Le Trypanosome saisi, capturé, englobé par un leucocyte, disparaît lentement, tandis que son flagelle s'agite avec désespoir. Qui pourrait nier qu'il y a là un des plus beaux moyens de défense de la cellule organisée ! Mais, cette activité défensive sera subordonnée à de multiples causes : parfois elle se manifestera avec une rapidité et une intensité extraordinaires; souvent elle sera élective, quelquefois elle fera défaut. La chimiotaxie négative empêche les leucocytes

de venir au combat ; ou bien, s'ils peuvent parvenir jusque là, ils sont incapables de saisir leurs ennemis et de les englober. Certains microbes, comme le *Streptococcus* de Marmoreck dont la virulence s'est exaltée par passages successifs s'entoureront d'une gaine protectrice inattaquable ; d'autres comme le vibrion cholérique useront de leur grande mobilité pour échapper aux leucocytes ; d'autres enfin sécréteront de véritables poisons anti-leucocytaires.

Et l'on voit ainsi combien est essentiellement variable la défense de l'organisme. L'issue du combat est souvent bien aléatoire, car on ignore tout de celui qui attaque et de celui qui se défend. En effet, si les microbes sont plus ou moins virulents, s'ils sont capables de s'entourer d'une gaine ou de sécréter des toxines, les leucocytes, de leur côté, semblent être encouragés et aidés par les propriétés spéciales aux sérums immunisés.

Déjà, en 1889, Charrin et Roger observent que si l'on cultive des bacilles pyocyaniques sur sérum de lapin vacciné contre ce germe, ils poussent en donnant des grumeaux, alors que sur un sérum neuf ils donnent un trouble homogène. Plus tard, Bordet étudie bien ce phénomène et il met en évidence la présence d'agglutinines en ajoutant à une suspension de vibrions cholériques dans l'eau physiologique, quelques gouttes de sérum anti-cholérique. Les vibrions sont d'abord immobilisés puis fortement agglutinés et rapidement ils forment de gros amas visibles à l'œil nu.

Puis en 1894, avec les recherches de Pfeiffer, les notions de bactériolysines et sensibilisatrices micro-

biennes se font jour. Le vibron cholérique injecté dans le péritoine d'un cobaye neuf y garde sa mobilité, sa forme, s'y multiplie et bientôt détermine la mort. Mais, lorsqu'il s'agit d'un cobaye vacciné, les choses se passent de toute autre manière : les humeurs du cobaye vacciné modifient profondément la morphologie des vibrons, si bien que quelques minutes après leur injection on ne trouve plus dans la cavité péritonéale que des éléments immobiles, sphériques et rapidement phagocytés, au lieu des batonnets incurvés et mobiles que l'on y avait introduits. Et l'expérience fondamentale de Bordet, en 1895, sur l'action bactériolytique in vitro du choléra sérum, son inactivation par chauffage à 55° et sa réactivation par addition de sérum neuf, permet de dissocier les deux substances coopératrices de la Bactériolyse : la Sensibilisatrice, spécifique, thermostable et l'Alexine propre à tous les sérums et détruite à 55°.

A la même époque, Denys et Leclef constatent que si l'on mélange in vitro des Streptocoques virulents avec des leucocytes, la phagocytose qui s'effectue est très fortement augmentée par l'addition au mélange, d'une petite quantité de sérum d'animal immunisé contre le streptocoque. Plus tard, Wright et ses collaborateurs reprennent la question et ils donnent le nom d'Opsonines à ces substances propres aux immunsérums et capables d'encourager et d'activer la phagocytose.

Kraus, en 1897, observe que les sérums d'animaux vaccinés contre diverses espèces microbiennes précipitent les filtrats des cultures correspondantes. Et la

notion des précipitines vint alors compléter ce que l'on savait déjà des agglutinines microbiennes.

C'est de l'observation et de l'étude de tous ces phénomènes que petit à petit se créa la doctrine de l'Immunité, entourée de tout son cortège de faits acquis et contrôlés chaque jour par de nouveaux observateurs. Agglutinines, Précipitines, Bactériolysines, Sensibilisatrices, Opsonines, furent les termes créés pour satisfaire l'esprit, et ces témoins constants des immunsérums furent bientôt considérés comme les acteurs tenant les principaux rôles dans le mécanisme de l'Immunité. L'avènement de la sérothérapie ne fit que confirmer et renforcer ces opinions. On ne pouvait dès lors concevoir l'existence de l'Immunité sans la participation effective des anticorps.

Les recherches de ces dernières années tendent à nous montrer le problème sous un jour un peu différent : si, dans certaines infections comme la diphtérie, la présence des anticorps est une preuve constante de l'immunité, il existe des maladies microbiennes telles que la dysenterie, la fièvre typhoïde où les anticorps ne sauraient expliquer à eux seuls toute la résistance de l'organisme. Dans les infections à staphylocoques qui sont pourtant le triomphe de l'immunothérapie, la formation des anticorps est bien problématique. La rapidité avec laquelle s'établit l'immunité dans le charbon bactérien par la vaccination cutanée, semble bien mettre au second plan le rôle joué par des anticorps difficilement décelables.

En 1919, M. le Professeur Besredka, à la suite de

ses recherches sur la vaccination par voie buccale dans la dysenterie, concluait de ses expériences : « L'absence des anticorps dans le sang n'exclue pourtant pas l'acquisition par l'animal d'une immunité active, solide, même vis-à-vis du virus inoculé dans le sang. »

Cette façon de voir et d'envisager certains cas d'immunité n'a fait que se confirmer depuis cette époque et, si les anticorps humoraux sont souvent les témoins de l'immunité ils n'en sont vraisemblablement pas toujours les inséparables auxiliaires.

Les belles recherches de Besredka sur le charbon expérimental du cobaye, ont bien mis en valeur toute l'importance du rôle actif et prépondérant joué par certains tissus, par certaines de leurs cellules, spécialisées pour la défense comme elles le sont pour la réceptivité. Seule la peau du cobaye est sensible à la bactériémie charbonneuse et la mort est inévitable lorsque les cellules réceptives sont atteintes par le virus ; mais, lorsque la peau du cobaye est vaccinée, des doses sûrement mortelles injectées dans n'importe quel point de l'organisme, sont sans aucune action. L'Immunité tissulaire acquise semble avoir déclenché la résistance de l'organisme entier. Il en est de même dans les cellules de la muqueuse intestinale vis-à-vis des bacilles cholériques ou des groupes typhiques et dysentériques. La chimiotaxie positive de ces microbes vis-à-vis du canal intestinal les attire vers cet organe, quelle que soit leur porte d'entrée dans l'organisme; les cellules intestinales sont alors le siège unique de la lutte anti-microbienne et, si

de ce combat elles sortent victorieuses, elles assureront à elles seules l'immunité totale.

Ainsi se fait jour le grand principe de l'autonomie des organes : chaque organe a sa sensibilité propre vis-à-vis de chaque virus, et lorsque les cellules de cet organe sont vaccinées, elles confèrent l'immunité à l'organisme entier qui est à l'abri de toute atteinte puisqu'il n'a plus de cellules réceptives. Avec ces conceptions nouvelles, l'immunité locale intimement liée à l'immunité générale, se confond avec elle. Et, si Metchnikoff a écrit dans son traité sur l'Immunité et les maladies infectueuses : « Tous les éléments vivants peuvent acquérir une certaine Immunité », Besredka a pu préciser par la suite, « chaque virus a son organe et chaque organe son immunité. » Le problème de la vaccinothérapie doit, si l'on admet cette réceptivité cellulaire spécifique, être envisagé sous un jour un peu nouveau. On devra s'attacher à l'immunisation directe des seules cellules réceptives, et ainsi se rapprocher le plus possible de ce qui se passe dans la nature.

Pourquoi, injecter sous la peau un vaccin typhique qui doit agir directement sur les cellules de la muqueuse intestinale et lui imposer ainsi un trajet dans lequel il pourra subir de profondes modifications ? Pourquoi, injecter la bactériémie charbonneuse atténuée sous la peau, alors qu'en la déposant dans ou sur le derme, elle agira directement sur les cellules sensibles. La vaccination locale s'impose et le mode d'introduction des vaccins prend ainsi une importance méconnue jusqu'à ce jour. Des avantages incontestables et im-

prévus découleront de la vaccination directe des tissus : combien de personnes pusillanimes, ayant refusé la vaccination typhique sous-cutanée, auraient absorbé per os, sans contrainte, les corps bacillaires tués qui les auraient mis à l'abri d'une infection mortelle ! Combien de souffrances et parfois d'accidents graves évités, si la simple application de pansements vaccinaux pouvait venir à bout des Staphylococcies cutanées rebelles !

La vaccination locale préventive ou curative consistera donc à faire agir directement sur les tissus réceptifs les corps microbiens atténués, tués, ou même dans certains cas, leurs sécrétions. Les réactions organiques, biologiques seront-elles les mêmes dans tous ces cas ? Dans la vaccinothérapie curative, où l'on emploie de préférence les produits solubles microbiens, les « antivirus » de Besredka, l'Immunité entre-t-elle en jeu comme dans la vaccination préventive ; ou bien n'y a-t-il là qu'une action préventive passagère, antiseptique et spécifique ? C'est ce que nous tâcherons d'éclaircir dans les pages qui suivront. Nous allons donc dans ce travail jeter un coup d'œil d'ensemble sur les travaux effectués dans le cours de ces dernières années. Nous envisagerons d'abord les maladies à localisation cutanée, maladies où l'infection locale s'impose et pour lesquelles on a si brillamment démontré le rôle exclusif joué par la peau.

Nous verrons quelles sont les énormes conséquences pratiques que nous devons en déduire pour la vaccination préventive et la vaccination curative. Puis nous

passerons en revue les travaux relatifs aux infections intestinales et au grand problème de la vaccination par voie buccale. De cette revue générale de travaux et expériences maintes fois renouvelées et contrôlées, se dégageront les grands principes que nous adopterons comme conclusions.

En terminant cette entrée en matière et avant d'aborder notre sujet, nous tenons à rappeler qu'en 1907, le terme d'immunité locale, était invoqué, croyons-nous, pour la première fois. Dans un travail sur l'immunisation antituberculeuse, publié dans les Annales de l'Institut Pasteur, notre Maître, M. le Professeur Vallée, faisait remarquer que les jeunes bovidés vaccinés per os, sont à l'abri, pendant une année environ, des dangers de l'infection bacillaire par la voie digestive. L'auteur avait déjà entrevu un mécanisme de défense bien localisée et il concluait : « On peut considérer cette aptitude, comme une manifestation d'immunité purement locale. »

L'IMMUNITÉ DE LA PEAU

Bien que l'étude de l'Immunité locale ait débuté par des travaux portant sur les maladies intestinales, nous commencerons notre travail par les maladies localisées à l'appareil cutané. En effet, c'est surtout l'étude expérimentale du charbon qui a mis en évidence et d'une façon surprenante les faits que nous voulons mettre en lumière. Les streptococcies et les staphylococcies cutanées sont également des infections localisées qui nous seront d'un enseignement utile dans le domaine de l'Immunité locale.

L'IMMUNITÉ DANS LA VARIOLE

Avant de commencer ce chapitre, nous devons, croyons-nous, nous arrêter un instant à la vaccination Jennerienne, qui, la première en date, fut un des plus beaux exemples de l'immunisation locale. Le 14 mai 1796, Jenner scarifiait le bras d'un enfant de 8 ans et il déposait sur ces scarifications légères quelques gouttes de la sérosité d'une pustule de cow-pox. Avant lui, on avait pratiqué de nombreuses variolisations et ainsi, s'était réalisées empiriquement peut-être, les premières

vaccinations locales capables de conférer à l'organisme une résistance solide à la maladie aux effroyables ravages.

Dans la variole, comme dans les infections que nous allons étudier, la peau est l'organe réceptif par excellence. Comme l'ont vu Calmette et Guérin, les cellules cutanées offrent au virus une chimiotaxie positive : C'est toujours sur elles que celui-ci viendra se fixer, quel que soit son mode d'introduction dans l'organisme. Mais pour que la maladie se développe, pour que la pustule se crée, il faudra qu'il y ait une lésion, un traumatisme des cellules cutanées. Ces cellules qui, seules sont réceptives, seront seules capables de conférer à l'organisme l'immunité. Un sujet neuf peut recevoir sans inconvénient, dans sa cavité péritonéale, par exemple, une certaine quantité de virus, sans que l'on puisse observer la moindre pustule, si les cellules cutanées ne sont pas lésées. Ce sujet, contractera ultérieurement la variole aussi facilement qu'un sujet qui n'aurait jamais eu le moindre contact avec la pulpe vaccinale. La porte d'entrée du virus vaccin tient donc un rôle considérable dans l'immunisation.

Les anticorps dits virulicides, qui sont toujours présents et facilement décelables dans la variole, ne semblent pas être cependant en relation directe avec le degré de l'immunité. C'est ainsi, qu'ils peuvent disparaître au bout de quelques mois, alors que l'immunité persiste; ils existent toujours à la suite d'une injection intra-veineuse ou intra-péritonéale de pulpe vaccinale et nous savons cependant que ces injections sont impuis-

santes à créer l'immunisation. De plus, le sérum d'un lapin immunisé est sans aucune action protectrice sur un lapin neuf : l'action neutralisante de ce sérum ne se manifeste qu'au contact direct du virus.

La conception humorale de l'immunité vaccinale semble bien être mise en brèche par ces constatations nouvelles et nous croyons pouvoir conclure que dans la variole :

- 1° *La peau est l'organe électif ;*
- 2° *La peau est seule capable de conférer l'immunité ;*
- 3° *Les anticorps dits virulicides, ne participent pas à l'immunisation.*

L'IMMUNITÉ DANS LE CHARBON

Les faits que nous venons de signaler rapidement pour la variole, vont être mis en remarquable évidence par les expériences relatives à l'infection charbonneuse. A la suite de ses recherches sur l'immunité locale de l'intestin et du poulmon, M. Besredka se demanda si des phénomènes semblables n'existeraient pas pour la peau. Et en juillet 1921, il relatait dans les Annales de l'Institut Pasteur le résultat de ses expériences.

Le cobaye, réactif infiniment sensible à la bactériémie charbonneuse, avait jusqu'à cette époque la réputation d'être invaccinable contre cette infection et, tous les animaux inoculés, mouraient rapidement d'une septicémie avec pullulation de microbes dans le sang et dans les organes. M. Besredka nous démontre que contrairement à ces assertions il est facile de donner au cobaye

une solide immunité par la cuti-vaccination. Les deux expériences suivantes nous semblent en effet concluantes :

Cobaye A, 530 gr. :

- 2 avril, 1^{er} vaccin en frictions ;
- 8 avril, 2^e vaccin en frictions (le témoin meurt le 12 avril).
- 23 avril, 2^e vaccin (1/4 cc) sous la peau (le témoin reçoit 1/8 cc et meurt le 27 avril).
- 5 mai, Virus pur en frictions ;
- 11 mai, Virus pur (1/10 cc) sous la peau (*survit*).

Cobaye B, 580 gr. :

- 21 avril, 1^{er} vaccin en friction ;
- 5 mai, 2^e vaccin en friction ;
- 18 mai, Virus pur ;
- 26 mai, Virus (1/10 cc de culture en bouillon) sous la peau ;
- 2 juin, Virus (1 cc) sous la peau ;
- 15 juin, Virus (3 cc) sous la peau ;
- 29 juin, Virus (5 cc) sous la peau ;
- 2 juillet, Virus (1 cc de culture sur gélose) sous la peau. *Survit.*

Le premier vaccin appliqué sur la peau fraîchement rasée du cobaye provoque une simple inflammation localisée. Le deuxième vaccin, plus virulent, provoque sur un sujet neuf, une réaction inflammatoire plus vive, s'étendant rapidement aux tissus voisins et déterminant

consécutivement la mort. Par contre, ce même vaccin est fort bien toléré s'il est injecté quelques jours après l'application du premier vaccin; la peau semble s'accoutumer à la virulence et réagit de moins en moins fortement, si bien qu'au bout de quelques applications vaccinales, des milliers de doses mortelles seront inagissantes sur le sujet solidement cuti-vacciné. Pour le lapin, moins sensible que le cobaye, puisqu'il supporte d'emblée sans réaction vive l'application du deuxième vaccin, les choses se passent de même : les cellules cutanées doivent être lésées par épilation, ou bien une injection intra-dermique doit assurer le contact direct du virus avec les cellules réceptives. M. Besredka explique ces phénomènes d'immunisation active par une affinité élective de la Bactéridie pour la peau. La peau est le seul organe réceptif et les cellules cutanées sont infiniment sensibles au virus charbonneux; mais, si l'on prend certaines précautions et que l'on évite de léser la peau, on pourra introduire dans l'organisme des quantités considérables de bactéridies charbonneuses sans provoquer le moindre trouble. Si parfois un cobaye succombe à la suite d'une injection intra-péritonéale et intra-trachéale, il se manifeste toujours consécutivement, un œdème, révélateur de la souillure des cellules réceptives. M. Besredka, put, en s'entourant de grandes précautions, injecter directement et sans inconvénients pour la santé de l'animal, un quart de cc. de virus dans la trachée ou les veines d'un cobaye, 2 cc. dans le péritoine du même animal et 1 cc. dans les veines d'un lapin. Il est vraisemblable que les bactéri-

dies sont phagocytées avant d'atteindre leur terrain de choix, leur milieu électif, ou seulement elles seraient capables d'engendrer une septicémie mortelle. L'auteur conclue de ces expériences remarquables que le cobaye qui passait pour être invaccinable est bien sensible à la bactériémie charbonneuse, mais seulement par son revêtement cutané : « Si on pouvait par la pensée dépouiller l'animal de son revêtement cutané, tout en le laissant en vie, et si on pouvait, après l'avoir écorché vif, lui injecter du virus charbonneux en n'importe quel point de son corps, on le verrait opposer au virus une indifférence complète ». De plus, les cellules cutanées qui sont seules réceptives, sont seules capables d'assurer l'immunité; « A la cuti-infection répond la cuti-immunité ».

Les humeurs ne semblent avoir joué aucun rôle dans ce mécanisme : c'est en vain, que l'on recherchera dans le sérum du cobaye vacciné un pouvoir agglutinant ou des anticorps aux propriétés préventives. Si l'on saigne un cobaye solidement cuti-vacciné et de ce fait cuti-immunisé, et que l'on injecte son sérum à des animaux neufs, ce sérum sera sans aucune action neutralisante vis-à-vis de doses mêmes faibles de virus charbonneux. De plus, la rapidité avec laquelle s'établit l'immunité par la cuti-vaccination semble bien exclure le rôle des anticorps. Ici, plus encore que dans la variole, nous pouvons conclure au rôle neutre et vraisemblablement négatif joué par les anticorps dans les phénomènes d'immunisation.

A la suite de ces recherches, de nombreux expéri-

mentateurs contrôlèrent sur d'autres animaux toute la vérité de ces affirmations.

Harry Plotz, en s'entourant du maximum de garanties possible, fait une série d'expériences sur 75 lapins. Il introduit sous la peau de ces animaux des ampoules en verre très mince et remplies d'une culture de bactériidies virulentes provenant d'une vache morte de septicémie. Avant leur introduction, ces ampoules, pour ne pas souiller le derme, sont mises en contact avec la teinture d'iode pendant 20 minutes, puis lavées à l'alcool et l'eau physiologique. La peau du lapin est soigneusement incisée puis recousue; après cicatrisation complète de la plaie les ampoules sont brisées sous la peau et comme le verre est très mince, on a peu de chance de venir souiller par les éclats les cellules cutanées réceptives. Lorsque l'expérience est bien conduite, H. Plotz constate que les animaux résistent parfaitement à cette inoculation sous cutanée; cependant, la virulence des germes n'est pas atténuée, car, si l'on injecte le contenu d'une ampoule ayant séjourné quelques jours sous la peau d'animaux témoins, dans le derme d'animaux neufs, une septicémie mortelle se déclare. L'immunité acquise par les lapins inoculés sous le derme est pratiquement négligeable; elle est pleine et entière pour les lapins cuti-vaccinés. H. Plotz conclut qu'il est « possible d'introduire une grande quantité de culture charbonneuse virulente sous la peau d'un lapin sans le tuer, pourvu que la peau soit intacte. »

Le cheval est très sensible à l'infection bactériidienne. Brocq-Rousseu et Urbain ont pu cependant réaliser une

immunité solide sans accidents vaccinaux, par la cuti-vaccination sur des scarifications pratiquées au niveau de l'encolure, ils déposent à quelques jours d'intervalle, le premier et le deuxième vaccin, puis du virus pur. Un léger œdème se manifeste qui disparaît rapidement, en même temps qu'une immunité solide s'établit. Ici, comme pour le cobaye et le lapin, on ne trouve pas trace d'anticorps et le sérum du vacciné est incapable de protéger le cobaye inoculé.

Velu, après Mazucchi, réalise par des vaccinations intra-dermiques, l'immunité anti-charbonneuse du mouton. Hababou-Sala part de deux souches de bactériidies très virulentes et il fait des passages de sang de rat à rat. Puis il inocule ces animaux d'expériences, en lésant ou non les cellules cutanées, et il constate que le rat se comporte vis-à-vis du charbon, comme le cobaye et le lapin. Ainsi se trouve une fois de plus confirmée la loi générale sur le principe de l'immunité.

De l'ensemble de ces nombreuses expériences, se dégage bien l'idée que l'infection charbonneuse n'est pas une septicémie dans le sens généralement admis ; c'est une maladie cutanée, car les cellules de la peau sont seules réceptives et capables de permettre la pullulation des germes microbiens. Elles seront seules capables, puisque seules réceptives, d'assurer, en s'immunisant, la résistance de l'organisme.

Pour le charbon comme pour la variole, nous pouvons donc conclure :

- 1° *La peau est l'organe électif ;*
- 2° *La peau est seule capable de conférer l'immunité ;*

3° Les anticorps ne jouent aucun rôle dans l'immunisation.

LA VACCINATION CHARBONNEUSE

L'histoire du charbon expérimental nous prouve donc que seule la cuti-vaccination est capable de conférer une solide immunité. Et, si l'on a pu vacciner avec succès, par la voie sous-cutanée, quelques espèces animales, il est vraisemblable que l'immunité s'est établie à la suite de la lésion cutanée traumatisante produite par la pénétration de l'aiguille dans le derme.

En ce qui concerne le cheval, Finzi, en 1922, signalait, en Italie, les nombreux échecs enregistrés par les vaccinations sous-cutanées. Saint-Cyr, vétérinaire à Villars, vaccina par cette méthode, avec de gros déboires, 40 chevaux, en temps d'épidémie. C'est sans succès que la vaccination Pasteurienne, la sérovaccination et la sérumisation furent pratiquées de 1919 à 1923 sur nos effectifs de cavalerie de l'armée du Levant. Nous connaissons les excellents résultats obtenus par Brocq-Roussen et Urbain par la cuti-vaccination. Aussi, après un essai préliminaire effectué avec succès sur 72 chevaux, M. le vétérinaire principal Nicolas vient de décider la cuti-vaccination de 10.000 chevaux de nos effectifs. Il est vraisemblable que dans quelques mois une statistique probante nous révélera toute la valeur de cette méthode.

Pour la vaccination du mouton, les premiers essais ont été réalisés par Mazucchi, en Italie, qui après

quelques inoculations intra-dermiques progressivement virulentes, put réaliser chez ces animaux une solide immunité. Velu, au Maroc, vient d'obtenir par une seule injection dans le derme, une immunité capable de conférer au monton africain le moyen de résister à l'injection d'une dose de virus, équivalente à 5.000 doses mortelles pour le lapin.

De cette étude, il semble bien résulter que le charbon représente le type de la maladie locale essentiellement justiciable de la vaccination préventive locale. Il est à souhaiter que ce mode d'inoculation qui a donné de si beaux résultats se généralise bientôt car, c'est une méthode facile à exécuter et dont les résultats sont aussi certains qu'immédiats.

L'IMMUNITÉ DANS LES STAPHYLOCOCCIES ET LES STREPTOCOCCIES CUTANÉES

Si dans le charbon et dans la variolè les localisations microbiennes sont électivement fixées à l'appareil cutané, il n'en est pas toujours de même pour certains microbes tels que le Staphylocoque ou le Streptocoque, qui, on le sait, sont capables de produire dans l'organisme des lésions intéressant toutes sortes de tissus. Cependant, dans certaines infections, comme la furonculose, le Staphylocoque a incontestablement pour siège de prédilection la peau et ses annexes. Il y a là une adaptation spéciale d'un microbe à un tissu, et, ce sont ces microbes adaptés qui nous intéresseront dans cette étude où nous chercherons à mettre en relief

les phénomènes d'Immunité et d'immunisation tissulaire ainsi que le rôle vraisemblablement négligeable des anticorps.

Dans des recherches personnelles, nous avons remarqué que dans certaines formes d'acné infectée, la vaccinothérapie par voie sous-cutanée était le plus souvent vouée à un échec. C'est sans succès que dans de nombreux cas, nous avons pratiqué pendant des semaines de nombreuses injections d'auto-vaccin, même en employant des doses massives. Par contre, l'intradermovaccination, donnant souvent des réactions locales intenses, nous fournit de beaux résultats de guérisons chez des malades atteints d'acné pustuleuse superficielle généralisée de la face, d'acné polymorphe infectée des joues ou du menton. Et, dans une note communiquée à la Société de Biologie, le 21 avril 1923, nous nous demandions s'il ne fallait pas rapprocher ces résultats des expériences sur le charbon et si l'on n'avait pas le droit de voir dans le succès de ces intradermovaccinations la réalisation d'une cuti-immunité consécutive à une cuti-vaccination.

M. Besredka eut l'occasion de posséder une souche de *Staphylocoque* virulente pour le cobaye : inoculée à cet animal, sous la peau du ventre, elle provoquait une escarre, parfois même une septicémie mortelle. Les microbes tués par la chaleur, furent essayés comme vaccin en injection sous-cutanée ou intradermique et en applications cutanées après épilation. Les résultats furent démonstratifs : les vaccinations intradermiques et surtout les pansements vaccinaux cutanés donnèrent

des résultats bien supérieurs. M. Besredka conclut de ses expériences que vraisemblablement la vaccination staphylococcique reposait sur l'immunité de la peau. Frans de Potter fit des recherches semblables et les résultats obtenus confirmèrent nettement cette façon d'envisager l'immunothérapie anti-staphylococcique.

Dans une série d'expériences entreprises dans le laboratoire de notre Maître M. le Docteur Laubry, nous sommes arrivés aux mêmes conclusions. La vaccination intradermique, pratiquée en de nombreux points de la peau, semble créer une immunité bien plus solide que l'injection sous-cutanée ; c'est ainsi que des cobayes immunisés par voie dermique, résistent très bien à l'application, sur des scarifications, de bouillons virulents staphylococciques, alors que les animaux témoins vaccinés sous la peau présentent tous une escarre.

Brocq-Roussou, Forgeot et Urbain, firent des expériences analogues avec une souche de streptocoques isolés d'un cheval et particulièrement virulents pour le cobaye. Ce streptocoque tuait le cobaye de 350 grammes en 12 heures à la dose de 2 cc. (culture de 24 heures en bouillon sérum). Des doses moins élevées provoquaient simplement un œdème et plus tardivement une escarre noirâtre. Deux injections sous-cutanées à 8 jours d'intervalle, de 1 cc., d'une culture de 24 heures, atténuée par un chauffage de 15 à 60°, ne provoquèrent chez le cobaye aucune immunisation. Par contre, l'injection intra-dermique de 1 cc. d'une même culture, atténuée dans les mêmes conditions, et pratiquée en de nombreux

points de la surface cutanée, provoqua l'immunité complète chez 7 animaux sur 8. E. Rivalier fit de semblables constatations sur le lapin avec une souche virulente de streptocoques et il conclut à l'existence d'une immunité tégumentaire strictement locale.

Il semble bien résulter de ces expériences sur les animaux que dans certains cas les Staphylocoques et les Streptocoques sont adaptés à la peau et que seule l'immunisation des cellules réceptives pourra réaliser l'immunité.

De nombreux expérimentateurs appliquèrent ces principes de la vaccination locale à la médecine humaine, et, jusqu'à ce jour, tous les résultats publiés, semblent être très encourageants. M^{lle} Bass et MM. Soupault et Brouet rapportent dans la Presse Médicale du 16 Janvier 1924, de très intéressantes observations enregistrées à la Clinique chirurgicale de l'Hôtel Dieu, dans les services de M. le Professeur Hartmann. Ces auteurs ont obtenu de très nombreuses guérisons soit par l'application locale de pansements vaccinaux constitués par des filtrats microbiens, soit par des instillations de vaccin dans les plaies, soit par des injections intra-dermiques en couronnes, circonscrivant les régions infectées. Nous vous rapportons une de leurs observations où l'application de simples pansements vaccinaux localisa en 48 heures un abcès lymphangitique diffus du mollet et amena la guérison complète en quelques jours :

OBSERVATION III

Abcès lymphangitique du mollet, Cass... (Louis), 43 ans. Entré à l'hôpital le 22 juin 1923. Se souvient avoir eu 15 jours auparavant une escoriation minime au niveau du coup-de-pied droit. Deux jours avant son entrée, brusquement, pendant la marche, crampe dans le mollet, la douleur augmente dans l'après-midi et il s'alite (frissons, fièvre, insomnie). Le lendemain, au travail, réapparition de la douleur qui devient très lancinante. A son entrée, grand placard rouge, vineux, diffus, occupant la région du mollet et très douloureux à la pression. Au centre, induration large de deux travers de doigts, ganglions inguinaux bilatéraux.

Le 28, pansements avec des compresses imbibées de vaccin filtré antistreptococcique et antistaphylococcique. Dès le 30 juin, apparition d'une fluctuation nette à la face postérieure du mollet, ouverture et drainage. On prélève du pus dont l'examen montre qu'il s'agit de streptocoques; pansements quotidiens au vaccin filtré antistreptococcique.

Le malade sort complètement guéri le 16 juillet.

Nous avons déjà dit quels sont les excellents résultats que nous avons obtenus par l'intradermovaccination dans certains cas d'acné infectée. Nous avons employé la méthode des pansements vaccinaux dans de nombreux cas de furonculose rebelle; il s'agissait aussi parfois de malades pusillanimes qui refusaient le traitement par piqures. Toujours, nous avons observé une amélioration notable: très souvent nous avons obtenu une immunisation complète. Après l'application de la compresse imbibée de vaccin, les phénomènes inflammatoires et douloureux s'atténuent; très rapidement le bourbillon se forme et s'élimine, tandis qu'une zone

d'immunisation semble s'installer autour du pansement vaccinal. Nous avons eu l'occasion de traiter un volumineux anthrax de la nuque qui, après débridement, restait très douloureux et éliminait lentement ses sphacèles. Dès l'application vaccinale la douleur disparut rapidement, et le bourgeonnement de la plaie fut certainement très activé.

M. Regaud et S. Muttermilch ont montré tout l'intérêt qu'il y a dans le traitement des néoplasmes à se débarrasser de la flore bactériologique cancéreuse qui empêche et entrave le bon effet des radiations. Ces radiations semblent d'ailleurs activer la prolifération microbienne, et le plus souvent, c'est sans aucun succès que l'on peut avoir recours aux antiseptiques ou aux stock et auto-vaccins injectés sous la peau. Muttermilch et Lavedan obtinrent d'excellents résultats par l'application locale d'une culture en bouillon sérum de streptocoques âgée de 48 heures et chauffée pendant une heure à 60°, pour le traitement des cancers du col utérin. Rapidement, le pus devenait plus épais, plus lié, moins fétide; puis la suppuration diminuait et en 8 jours la guérison était assurée, tandis que la température tombait en lysis. Le contrôle cyto-bactériologique de la plaie permettait de voir dès les premiers jours de l'application vaccinale, un afflux intense de leucocytes qui rapidement se bourraient de cocci et quelques jours après, les streptocoques avaient complètement disparu. M^{lle} Bass eut également l'occasion de traiter avec succès, par des filtrats microbiens, de nombreuses lésions néoplasiques infectées. Nous mêmes, en collaboration

avec M. le Docteur Mallet et grâce à l'obligeance de M. le Professeur Proust qui mit les malades de son service à notre disposition, avons eu l'occasion d'essayer l'efficacité de ces pansements microbiens locaux. Nous avons traité, soit avec des émulsions de microbes morts, soit avec des stock ou auto-filtrats de vieilles cultures en bouillon, de très nombreuses lésions néoplasiques infectées de la face. Ces plaies, recouvertes d'un enduit épais de pus, se détergèrent rapidement tandis que des bourgeons roses et charnus faisaient leur apparition. La stérilisation de ces lésions étant obtenue, on put continuer avec succès le traitement par les radiations. Il est à noter, que les meilleurs résultats furent toujours obtenus par l'application locale de culture en bouillon âgée de 15 jours et stérilisée par chauffage de 10 minutes à 100°.

Nous ne pouvons insister plus longuement sur ces observations qui malgré tout l'intérêt qu'elles peuvent présenter, sont un peu toutes semblables; et nous devons en déduire deux faits principaux :

1° Dans certains cas, le staphylocoque et le streptocoque sont strictement adaptés à la peau :

2° Dans ces cas d'adaptation, la vaccination des cellules réceptives donne des résultats excellents et plus particulièrement l'application directe de pansements constitués par les auto-filtrats microbiens. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce dernier point.

Dans ces cas de vaccination cutanée, l'immunité semble s'établir très rapidement, presque du jour au lendemain. Les anti-corps staphylococciques et strepto-

cocciques de formation bien problématique et en tout cas toujours très difficilement décelables, n'ont certes pas eu le temps d'avoir agi dans un si bref délai. Et l'on voit ici, combien la théorie de Wright, qui veut, faire jouer aux anticorps un rôle primordial dans la vaccinothérapie curative semble être infirmée ! D'après ce savant, la guérison par les vaccins est due à la formation nouvelle d'anticorps qui viendraient se surajouter à ceux déjà formés au cours de l'infection: leur pouvoir opsonisant viendrait renforcer la défense d'un organisme qui bientôt sortirait vainqueur de la lutte anti-microbienne. Or, chacun sait combien le staphylocoque et le streptocoque sont de médiocres antigènes: les sérums anti-staphylococciques sont sans aucune action et les résultats fournis par l'injection des sérums anti-streptococciques sont bien aléatoires. De plus, comment s'expliquer que l'apport de quelques millions de microbes morts ou de leur filtrat, puisse provoquer une apparition efficace d'anti-corps alors que les centaines de milliards de germes existant dans un organisme infecté sont inagissants ? Il semble bien que le mécanisme de la vaccinothérapie curative ne réside pas dans l'apparition nouvelle d'anticorps aux propriétés plus ou moins opsonisantes. On pourrait bien plus vraisemblablement voir dans ces phénomènes d'immunisation, un processus d'Immunité tissulaire, purement locale, indépendante des humeurs de l'organisme et semblable à celle observée dans le charbon et dans la variole.

Nous concluerons pour les Staphylococcies et les

Streptococcies cutanées comme pour la variole et pour le charbon :

1° *La peau est dans ces cas l'organe électif ;*

2° *La peau est seule capable de conférer une immunité solide ;*

3° *Les anticorps ne jouent aucun rôle dans l'immunisation.*

AUTO-FILTRATS MICROBIENS

Nous venons de parler à diverses reprises d'auto-filtrats microbiens. Nous croyons devoir ouvrir une parenthèse sur ce nouveau mode de préparation vaccinale qui, chaque jour, semble enregistrer de nouveaux succès.

Le 2 juin 1923, M. Besredka, dans une communication à la Société de Biologie, rapportait les expériences qu'il venait de réaliser avec un filtrat de culture de Staphylocoques en bouillon âgée de 18 jours. Ce filtrat était un liquide clair atoxique ; répandu sur un milieu de culture, il n'empêchait pas les microbes de se développer, sauf les Staphylocoques qui, ensemencés sur un tel milieu, étaient incapables de s'y reproduire. Les cobayes injectés avec un mélange de souche virulente staphylococcique et d'auto-filtrat présentaient à la suite de ces inoculations des lésions très atténuées, tandis que des animaux témoins, injectés avec du staphylocoque seul ou additionné de bouillon simple, présentèrent les lésions typiques. L'auteur concluait de ses observations :
« Il s'agit d'une substance thermostable et spécifique.

On peut la porter à 100° pendant 30 minutes ou bien à 120° pendant 20 minutes sans lui faire perdre ses propriétés... il semble donc qu'il existe à l'intérieur du staphylocoque, à côté d'un virus thermolabile (70° une heure) adhérent au corps du microbe, responsable des lésions cutanées graves et occasionnellement de la mort, une substance atoxique, thermostable, se détachant facilement du corps des microbes, une substance antagoniste, un antivirüs. Issus du staphylocoque, virus et antivirüs sont strictement spécifiques. Tous les deux possèdent une affinité élective pour l'appareil cutané.

En effet, ce filtrat microbien qui *in vitro* entrave le développement du staphylocoque est capable *in vivo* d'arrêter l'infection et de déclancher l'immunité. Si, injecté sous la peau ou dans le péritoine, il est sans action bien nette dans la lutte anti-microbienne, par contre, inoculé dans le derme, en de nombreux points, par une cuti-vaccination en nappe, il protège du jour au lendemain le cobaye contre une dose de staphylocoques virulents, qui, sur des témoins, provoquent une escarre avec suppuration. Appliqué en pansements abdominal après épilation, ce filtrat agit encore mieux qu'en injection intra-dermique. M. Besredka concluait de ses observations au rôle important joué par la peau dans l'établissement de l'immunité et au rôle problématique des anticorps du sang qui, certainement, n'avaient pas eu le temps de se produire.

De même, le Streptocoque cultivé en milieu liquide, laisse diffuser au bout de quelques jours une substance spécifique capable de préserver le cobaye contre une

inoculation mortelle. Pour obtenir le filtrat qui contient ces produits solubles microbiens, on peut procéder de la façon suivante :

On cultive pendant 10 jours, à 37°, du Streptocoque sur bouillon sérum. Au bout de ce temps, le bouillon est filtré, réensemencé et remis à l'étuve pendant 10 jours. Si, après ce temps là, le bouillon de culture est de nouveau filtré, le filtrat obtenu ainsi est impropre au développement du streptocoque. De plus, *in vivo*, appliqué en pansements cutanés, après épilation, il vaccine les animaux contre les Streptocoques : trois cobayes ainsi pansés résistèrent trois jours après cette application vaccinale à l'inoculation de 2 cc. 1/2 de culture virulente, tandis que les témoins succombaient. L'injection de ces filtrats dans le péritoine est sans aucune action immunisante et ce fait semble bien démontrer une fois de plus le rôle actif joué par les cellules cutanées dans l'établissement de l'Immunité.

Doit-on faire un rapprochement entre le mode d'action de ces filtrats microbiens et ce qui se passe dans les milieux de culture vaccinés ?

Depuis le début de la bactériologie on connaît le phénomène de la vaccination des milieux de culture et Pasteur s'était le premier rendu compte qu'un bouillon âgé du microbe du choléra des poules devient réfractaire à une seconde culture. Freudenreich, Garré et Zoeller firent des travaux relatifs à ces phénomènes, et Marmoreck, croyant à la spécificité absolue de ces auto-vaccinations culturales, crut y voir un moyen sûr d'identification pour le streptocoque : « Tout strepto-

coque, écrivait-il, ne peut se développer dans un milieu vacciné contre le Streptocoque. » Des observations ultérieures ont démontré que ce phénomène n'avait qu'une spécificité relative. C'est ainsi que H. Vincent remarqua qu'un bacille typhique ensemencé dans une culture ancienne de Streptocoque y perd de sa virulence. Mais les faits enregistrés nous amènent à nous poser la question du mécanisme de cette auto-vaccination des milieux de culture et des rapports qui peuvent exister entre ces phénomènes et le mode d'action des filtrats dans l'établissement de l'immunité. Les théories de l'épuisement du milieu, de la modification de leur réaction ont été invoquées. Mais l'hypothèse d'une auto-sécrétion microbienne semble bien plus vraisemblable. Carpano, opérant sur des cultures anciennes de staphylocoques, a pu en isoler des substances empêchantes, solubles dans l'alcool et dans l'éther : le bouillon vacciné était évaporé au bain-marie et le résidu repris par l'alcool absolu ou l'alcool éther. Par évaporation du solvant, on obtenait un extrait sec qui ajouté à un milieu de culture, entravait fortement le développement des staphylocoques, capables de donner tout au plus une maigre culture. Zeller s'étant demandé si ces substances empêchantes ne résulteraient pas de la lyse microbienne, remarqua que si l'on ajoute à un bouillon neuf une grande quantité de microbes tués et que l'on fasse séjourner ce mélange 20 jours à l'étuve, le filtrat obtenu après ce temps est sans aucune action empêchante sur le développement des germes étudiés. Les

substances agissantes semblent donc bien être sécrétées par des microbes vivants capables de se multiplier.

Nous avons vu que ces substances qui peuvent vacciner *in vitro*, sont également aptes à la vaccination *in vivo*. Les expériences réalisées par Besredka, répétées ensuite par Rivalier, Frans de Potter, avec des souches de Staphylocoques et de Streptocoques, sont croyons-nous, assez concluantes. Nous mêmes, avons pu avec une souche de Staphylocoque très virulente pour la souris, atténuer les lésions consécutives à l'injection de ces microbes, par l'addition d'une petite quantité d'auto-filtrat d'une culture âgée de quinze jours. Mais ce qui est vrai pour le staphylocoque et le streptocoque ne se réalise pas pour toutes sortes de microbes. C'est ainsi que Zoëller a pu enregistrer des échecs avec le bacille pyocyanique. Possédant une souche de ces germes, très virulente pour le cobaye, nous avons fait quelques essais d'inoculation avec des auto-filtrats pyocyaniques; nos expériences furent effectuées avec des vieilles cultures tuées par la chaleur, et avec leurs filtrats. Toujours nos animaux sont morts dans les 48 heures, de septicémie ou d'intoxication, et nous en avons conclu que, pour le bacille pyocyanique, il convient de faire des réserves. Cependant, à diverses reprises, nous avons obtenu d'excellents résultats dans le traitement des plaies infectées par le pyocyanique, avec des auto-filtrats pyocyaniques. Comme nous venons de le voir, l'existence de ces substances solubles, microbiennes, empêchantes, est incontestable pour certaines espèces microbiennes. Regård, a appelé ces substances, des

kolysines (de *złoty*, j'empêche); Besredka leur a donné le nom d'anti-virus. Ces anti-virus sont donc capables, en l'absence de tout corps microbien, de vacciner localement *in viro* contre les germes dont ils proviennent, et de créer l'immunité. Il est difficile de ne voir dans leur mode d'action qu'un pouvoir antiseptique anti-microbien, car l'on sait combien il est facile de neutraliser *in vitro* l'action empêchante d'un filtrat, par l'addition d'une petite quantité de milieu neuf. Et, si l'on attribue à ces auto-filtrats, une action anti-microbienne antiseptique passagère, ce mode d'action ne saurait expliquer à lui seul le mécanisme de la production d'une immunité solide et durable dans la vaccination préventive par l'emploi de ces mêmes substances. Rivalier nous a montré de plus, comment un filtrat streptococcique injecté dans le derme, préserve le cobaye contre une dose mortelle de Streptocoques, alors qu'il est sans aucune action lorsqu'il est injecté dans les veines. Peut-être pourrait-on penser à l'existence d'un bactériophage dans ces vieux bouillons de culture ? Cette hypothèse, à notre avis, ne semble pas vraisemblable.

Il est permis de se demander pourquoi M. Besredka a employé des filtrats de cultures vieilles plutôt que de s'être servi directement des bouillons chauffés, puisque le chauffage exalte même le pouvoir anti-microbien. En effet, si les anti-virus sont dans les filtrats, ils sont certainement présents dans les bouillons de cultures, et l'opération de la filtration longue et parfois difficile, semble bien être inutile. Nous croyons que ces

précautions ont été prises uniquement dans le but d'employer comme solution vaccinale, un liquide clair et limpide; de plus, dans certains cas, il pourrait sembler dangereux d'injecter dans un organisme une grande quantité de corps microbiens, même tués, capables, peut-être, d'occasionner un choc préjudiciable. Cependant, nous avons pu injecter dans le péritoine d'un cobaye, des doses énormes de vieux bouillons staphylococciques ou streptococciques chauffés à 100° pendant 10 minutes, sans provoquer chez ces animaux d'expériences, le moindre trouble même apparent.

Pour éviter la perte de temps occasionnée par la filtration des vieilles cultures, nous avons pu souvent employer des bouillons débarrassés de leurs éléments microbiens par centrifugation; mais généralement, cette opération est très longue et ne donne que des résultats imparfaits. En collaboration avec M. le Docteur Goiffon, nous avons étudié plusieurs procédés de collage et nous nous sommes définitivement arrêtés à la méthode suivante qui nous a fourni d'excellents résultats : A 100 cc. de bouillon de culture, on ajoute 1 cc. de chlorure de calcium à 2,5 % et 5 cc. de phosphate disodique à 10 %. Il se forme un flocculat de phosphate de chaux qui entraîne, en se déposant, tous les éléments microbiens et débarrasse le liquide de toutes ses impuretés. Les phénomènes possibles d'adsorption des anti-virus doivent être minimes, car les bouillons ainsi obtenus se sont toujours montrés aussi actifs que ceux recueillis par la filtration sur bougies. Le pH définitif ainsi réalisé, est toujours très près des limites physio-

logiques; le chlorure de calcium et le phosphate de soude contenus dans la solution vaccinale ne peuvent avoir aucun effet nuisible sur les tissus. Nous avons employé ces bouillons « collés » dans le service de M. le Professeur Proust, pour le traitement des néoplasmes infectés. Dans certains cas où il peut être difficile de mettre sur les plaies un pansement à demeure, on peut avantageusement employer les auto-filtrats microbiens ou les bouillons « collés » additionnés d'une certaine quantité de glycérine stérilisée qui rendra le mélange plus adhérent et cohésif.

Nous voudrions terminer cet exposé sur les auto-filtrats microbiens par quelques conclusions et dire quelles sont les raisons qui nous ont incités à ouvrir une aussi large parenthèse dans notre revue sur l'immunité locale. Il semble bien résulter des faits que nous venons d'exposer que les anti-virus vaccinent aussi bien *in vitro* que sur le vivant. Et sans chercher à résoudre les liens de parenté qui peuvent unir les phénomènes de la vaccination des milieux et ceux de l'établissement de l'immunité *in vivo*, nous sommes bien obligés de reconnaître, après l'exposé que nous venons de faire, que ces auto-filtrats microbiens sont capables de réaliser les vaccinations préventives et curatives. Loin des lésions, loin des cellules réceptives, ils sont sans action; au contact des cellules sensibles, leur effet est rapide et manifeste. Il y a là incontestablement des phénomènes d'immunisation locale qui interviennent, et c'est pour cette raison qu'il nous a paru utile de signaler ces phénomènes d'immunisation qui semblent bien établir

que la présence des corps microbiens n'est pas indispensable dans la pratique de la vaccination. Concluons donc en disant que dans certains cas, les sécrétions microbiennes peuvent avoir une action curative ou préventive et que leur mode d'action est d'autant plus marqué qu'un contact plus intime leur est assuré avec les cellules réceptives.

L'IMMUNITE DE L'INTESTIN

Il en est de l'intestin comme de la peau, et si certains germes, tels que la bactériémie charbonneuse, ont une affinité bien particulière pour les cellules cutanées, il est incontestable et universellement reconnu que des microbes, tels que les bacilles des séries typhiques et dysentériques ou les vibrions cholériques, ont pour siège de prédilection la muqueuse intestinale. La chimiotaxie positive de ces microbes pour les parois de l'intestin, n'est plus à démontrer et si l'on admet que la vaccination des cellules réceptives confère à l'organisme l'immunité complète, le problème de la vaccination buccale se posera ici dans toute son ampleur. De nombreux chercheurs ont eu, en effet, l'idée d'utiliser la voie la plus normale de l'infection, pour créer expérimentalement sur des animaux une immunité solide envers les germes incriminés. En particulier, Dopter, Buchner, Metchnikoff et Besredka, Courmont et Rochaix ont obtenu des résultats très encourageants. De nombreux essais ont été tentés sur l'homme avec succès.

Nous allons envisager les expériences relatives au mécanisme de l'immunisation de l'intestin vis-à-vis des

germes à chimiotaxie positive pour cet organe et nous verrons quels sont les résultats enregistrés jusqu'à ce jour, en faveur de la vaccination buccale.

L'IMMUNITÉ DANS LA DYSENTERIE BACILLAIRE

En 1898, Schiga signalait les troubles locaux et généraux consécutifs aux vaccinations pratiquées avec des cultures tuées de bacilles dysentériques.

En 1909, Ch. Dopter, dans un travail publié dans les Annales de l'Institut Pasteur, envisageait différents modes d'immunisation contre ces mêmes bacilles. La vaccination par les bacilles tués, créait, selon cet auteur, une phase négative, dangereuse en temps d'épidémie, et il en était de même pour la vaccination par les produits résultants d'une autolyse bactérienne. L'immunisation acquise par la Sérothérapie était de courte durée ; celle consécutive à l'injection d'un mélange de virus-sérum n'excédait pas 20 jours. Par contre, la vaccination par les bacilles sensibilisés, créait une immunité apparaissant dès le quatrième jour, d'une durée d'au moins 4 mois 1/2, sans réaction locale ni générale. L'auteur concluait : « En résumé, la solution du problème anti-dysentérique oscille entre la méthode sérothérapique et les vaccins sensibilisés. Chacune présente des indications suivant tel ou tel cas particulier. » Mais, Dopter, malgré ces conclusions qui visaient uniquement la médecine humaine, avait pu déjà réaliser expérimentalement une solide immunité par voie digestive. Des souris ayant absorbé pendant

3 ou 4 jours 5 milligr. de bacilles secs tués par la chaleur et émulsionnés dans un peu de lait, avaient résisté 15 jours après cette absorption microbienne à l'injection d'une dose mortelle de virus sous la peau. Malheureusement, 5 milligr. de bacilles pour une souris, représentaient environ 15 gr. de corps microbiens à absorber par jour pour un homme, et, l'idée d'une pareille obligation, convainquit l'auteur de l'incompatibilité de la méthode avec la médecine humaine.

A la suite des vaccinations anti-dysentériques pratiquées en 1914 dans l'armée Russe, et qui avaient occasionné de nombreux accidents à cause de la grande toxicité des émulsions microbiennes, Besredka reprit la question de la vaccination buccale. Il prouva que le lapin est sensible à l'ingestion de bacilles de Shiga tués, si la quantité de microbes ingérés est suffisante : à l'autopsie de l'animal, on trouve des lésions typiques de la muqueuse intestinale et de nombreux bacilles sont présents dans la vésicule biliaire. De plus, le virus vivant, inoculé dans l'oreille d'un lapin, tue cet animal : dans ce cas, les lésions intestinales sont toujours existantes, tandis que le sang et les organes sont dépourvus d'éléments microbiens. L'inoculation sous cutanée de virus permet de retrouver quelques temps après, au foyer même de l'injection, des bacilles de Schiga tués, désagrégés, tandis qu'une faible partie des microbes a pu aller se fixer sur l'intestin. Cependant, ces bacilles fixés, absorbés, désagrégés par les mailles des tissus sous-cutanés ont pu mettre en liberté leurs endotoxines

qui sont allées agir directement sur les cellules sensibles de la muqueuse intestinale.

Et l'auteur conclut de ses observations que « quel que soit le mode d'introduction du virus, l'animal réagit comme s'il l'avait reçu directement par voie buccale. » L'affinité élective des bacilles dysentériques pour le canal intestinal était désormais mise en évidence et ce fait seul montrait bien tout le bénéfice qui pourrait résulter de la vaccination buccale, seule capable d'assurer le contact direct des germes vaccinaux et des cellules réceptives. Aussi, se basant sur ces données, M. Besredka fit absorber des bacilles de Schiga à des lapins. Rapidement ces animaux devinrent solidement immunisés et ils résistèrent à une inoculation mortelle de virus, tandis que tous les témoins mourraient en 24 heures. A la suite de la première ingestion, du douzième au quinzième jour, des agglutinines apparaissent, mais si l'on continue à faire absorber du vaccin aux animaux, le pouvoir agglutinant de leur sérum ne va pas en croissant ; bien au contraire, les agglutinines diminuent petit à petit jusqu'à leur disparition complète, tandis que l'immunité s'installe définitivement de plus en plus solide. Il semble bien que la première agression des entodotoxines a pu franchir la barrière intestinale et provoquer ainsi une réponse de l'organisme ; mais plus tard, une immunisation locale tissulaire semble s'être installée et avoir empêché une nouvelle effraction de la muqueuse intestinale. Le sérum des animaux immunisés par la voie buccale est sans action protectrice sur un animal neuf, contre une

dose mortelle de virus. Le rôle des anticorps dans ces phénomènes d'immunisation anti-dysentérique semble bien problématique et M. Besredka concluait de ses expériences : « Les bacilles dysentériques tués administrés per os, ne donnent lieu à la production d'agglutinine qu'à la suite de la première ingestion. Dans la suite, les agglutinines se forment plus dans le sang. Il en est de même des substances préventives : on n'en constate pas la présence à la suite de l'administration, surtout répétée, de bacilles dysentériques tués par la bouche. L'absence des anticorps dans le sang n'exclut pourtant pas l'acquisition par l'animal d'une immunité active, solide et même vis-à-vis du virus vivant inoculé directement dans le sang. Cette immunité, consécutive à l'ingestion de cultures mortes, comme celle consécutive dans les veines, sous la peau, ou en n'importe quel point de l'économie, est de nature locale intestinale. »

De ces expériences sur l'animal et des constatations faites, il semble bien que nous pouvons conclure que dans la dysenterie bacillaire :

- 1° *L'intestin est l'organe électif ;*
- 2° *L'intestin est seul capable de conférer l'immunité ;*
- 3° *Les anticorps ne participent pas à l'immunité.*

LA VACCINATION PRÉVENTIVE BUCCALE DANS LA DYSENTERIE

Les avantages de la vaccination buccale contre les infections à type dysentérique, seraient incontestables si cette méthode d'immunisation était certaine. Nous avons déjà dit, en effet, combien il peut être dangereux d'injecter sous la peau des microbes aussi toxiques cau-

sant presque toujours une très forte réaction locale, parfois des accidents graves. Les travaux de Besredka sur la dysenterie expérimentale du lapin sont certainement très démonstratifs, mais l'infection chez le lapin évolue-t-elle comme chez l'homme? L'immunisation s'établit-elle d'une manière aussi absolue chez l'homme que chez le lapin? Il est certain qu'une méthode de vaccination sûre pour l'espèce humaine, rendrait des services énormes, car chacun sait la gravité de cette maladie si répandue et endémique dans certaines contrées. A la suite des graves épidémies de dysenterie bacillaire ayant sévi durement en 1915, sur nos troupes du sud Tunisien, Ch. Nicolle et E. Conseil prirent l'initiative, dans les années qui suivirent, de faire vacciner préventivement certains de nos effectifs. Des essais furent tentés par la voie intra musculaire et par la voie veineuse. Mais la première de ces méthodes provoqua toujours des réactions locales très pénibles, tandis que la voie intra veineuse amena des réactions générales vives et parfois dangereuses, si bien, que l'on ne put juger de la valeur de l'efficacité de ces procédés d'immunisation. Ch. Nicolle et E. Conseil eurent alors recours à la voie digestive et ils essayèrent d'immuniser 5 Européens et 12 indigènes. Ces derniers sont, on le sait, particulièrement résistants à l'infection dysentérique, vraisemblablement à cause d'une vaccination naturelle acquise à la suite de l'ingestion prolongée d'eau polluée. Tandis que les 5 Européens fournissaient 5 résultats positifs, les auteurs enregistrèrent 9 échecs pour les 12 indigènes. Une expérience portant sur 4 sujets volontaires (2 vac-

cinés, 2 témoins), démontra d'une façon évidente l'efficacité de la vaccination per os anti-dysentérique. Deux sujets absorbèrent pendant 4 jours 100 milliards de microbes tués par chauffage de une heure à 72° soit un total de 400 milliards. Quinze jours plus tard, les 4 sujets furent soumis à l'ingestion d'une émulsion de 10 et 20 milliards de bacilles de Schiga virulents, isolés d'un cas récent de dysenterie. Les deux sujets vaccinés ne présentèrent aucun trouble; les deux témoins contractèrent une dysenterie typique qui d'ailleurs céda rapidement au traitement sérothérapique. « Cette expérience, conclurent les auteurs, réalisée dans les conditions que nous avons reconnues indispensables au succès, prouve de façon décisive que la voie digestive permet la vaccination de l'homme contre la dysenterie. »

Anglade, vient de rapporter une statistique enregistrée au cours d'une épidémie sévère ayant sévi, en juillet 1923, dans les troupes du camp de Satory. La vaccination bucale fut pratiquée chez 546 hommes et il y eut 586 non vaccinés. Parmi ces derniers, on enregistra dans la suite 40 % d'infectés, tandis que chez les vaccinés, il y en eut à peine 7,6 %. Cette statistique est d'autant plus intéressante qu'il est vraisemblable qu'un certain nombre d'hommes, dans le lot des vaccinés, n'avait peut-être pas absorbé toutes les pastilles immunisantes.

A. Antonowsky rapporte également des statistiques intéressantes, enregistrées en 1923, à Pétrograd, au cours d'une forte épidémie : A l'asile Karl Marx, sur 2.768 malades, la morbidité fut de 3,11 % parmi les non

vaccinés et de 0,3 % pour les vaccinés par voie digestive. A l'hôpital Potkine, la morbidité fut de 0,4 % chez les vaccinés et de 3,8 % chez les non vaccinés.

Dans un compte rendu à l'Académie de Médecine, A. Gautier, commissaire de la Société des Nations en Grèce, rapporte une statistique impressionnante enregistrée en 1923, au cours de vaccinations anti-dysentériques effectuées sur une grande échelle, avec la collaboration de M. Abousselam. En raison des réactions phlegmoneuses locales, ces auteurs durent abandonner la voie hypodermique. Par contre, 30.000 vaccinations per os, avec des pastilles ou des suspensions microbiennes en eau phéniquée, démontrèrent l'efficacité incontestable de la méthode. La dose vaccinale absorbée fut de 1 cc. à jeun pendant 3 jours de suite. Les individus supportèrent, sans la moindre réaction locale ou générale, cette vaccination, et tous furent immunisés pour la période estivo-automnale. Les épidémies furent dès ce jour parfaitement enrayées : Dans un camp de 4.800 réfugiés où s'étaient produits 400 cas de dysenterie, à Flexner, avec 50 décès, la vaccination des 2/3 des habitants, mit fin à l'épidémie dans ce groupe, tandis qu'elle continuait dans le dernier tiers, provoquant 150 nouveaux cas d'infection dysentérique, dans les deux mois qui suivirent. De plus, ces vaccins administrés par voie buccale furent employés avantageusement au point de vue curatif : la guérison survient généralement en 2, 3 ou 4 jours sans que l'on ait recours à un autre agent médicamenteux. Dans ce cas, la dose journalière est de 1/2 à 3 cc., que l'on peut faire absor-

ber en deux ou trois fois pour éviter les réactions organiques. Cette communication montre bien la toute valeur de la vaccination préventive par voie buccale et elle attira à son auteur les félicitations de MM. Quenu et Achard.

Tout récemment, C. Pascal vient de publier les résultats enregistrés à l'asile départemental d'aliénés de Chalons-sur-Marne, où il vaccina par voie buccale, au cours d'une épidémie de dysenterie bacillaire, tous les occupants. Le tableau suivant nous montre les beaux résultats enregistrés :

Année	Occupants	Vaccinés	Malades non vaccinés	Malades vaccinés	P. 100 de malades
1923.....	256	0	6	1	22,00
1924.....	410	399	»	3	0,75

En 1924, année des vaccinations, il y eut donc 32,5 fois moins de malades qu'en 1923, preuve indiscutable de la valeur de la vaccination préventive anti-dysentérique par voie buccale.

Ces résultats sont certainement plus qu'encourageants : ils sont démonstratifs. Espérons que de nouveaux essais se réaliseront et viendront consacrer définitivement la valeur d'une méthode aussi simple qu'innoffensive.

L'IMMUNITÉ DANS LES FIÈVRES TYPHOÏDES ET PARA-TYPHOÏDES

De nombreux auteurs se sont attachés depuis longtemps à la solution du problème de la vaccination anti-typhique par la voie buccale et il était, en effet,

assez normal de songer à utiliser la voie qui, chaque jour dans la nature, est la porte d'entrée de l'infection. Aussi, sans attacher autrement d'importance au mécanisme de l'immunité intestinale, sans peut-être même se douter qu'il y avait là un processus d'immunisation locale, de nombreux expérimentateurs cherchèrent à utiliser l'immunisation anti-typhique per os. Loeffler, Wolf, Kutscher et Meinicke opérant avec le bacillus typhi murium et le para typhique B, réussirent à immuniser d'une façon plus ou moins solides, des souris, des cobayes et des campagnols en leur faisant ingérer a plusieurs reprises des bacilles tués ou peu virulents. Parfois même ces animaux vaccinés résistèrent à l'inoculation sous-cutanée ou intra-péritonéale de doses virulents mortelles. Mais la virulence des germes employés étant essentiellement variable, leur contact avec les cellules réceptives étant plus ou moins bien assuré, de nombreux échecs furent enregistrés et aucune conclusion pratique ne résulta de ces travaux. Brückner et Levy, par ingestion prolongée de culture avirulente de bacilles para-typhiques B, purent réaliser une immunité solide sur des animaux qui résistèrent par la suite à l'injection sous cutanée de deux doses mortelles de culture virulente.

En 1911, Metchnikoff et Besredka tentèrent l'immunisation d'un chimpanzé en lui faisant ingérer 15 cc. de culture de bacilles typhiques chauffés à 60°. Onze jours après, cet animal absorba en même temps qu'un témoin une culture virulente: il n'éprouva qu'un léger malaise fébrile, tandis que le témoin présenta pendant plusieurs

jours une forte élévation de température et eut une hémoculture positive.

La même année, Jules Courmont et A. Rochaix obtinrent des résultats encourageants sur des lapins et des chèvres, par ingestion buccale ou mieux par injection rectale de diverses souches tuées de bacilles typhiques. En 1914, Auguste Lumière et Jean Chevrolier réalisèrent une immunisation solide par voie buccale chez des cobayes et des lapins, en leur faisant ingérer des doses massives de corps microbiens tués, débarrassés par lavages de leur exo-toxines, et enfermés dans de la Kératine. Cette substance préservait les corps microbiens de l'action destructive des acides de l'estomac et facilitait ainsi le contact direct et l'absorption par les cellules réceptives de l'intestin grêle. Les animaux ainsi immunisés par une triple ingestion à 8 jours d'intervalle, de 3 milliards de microbes tués par kilogramme d'animal, pouvaient résister un an après à l'inoculation d'une dose de bacilles d'Eberth ou de para-typhiques causant la mort de tous les témoins.

En 1918, M. Besredka entreprend à l'Institut Pasteur, toute une série de travaux sur cette question. En collaboration avec M^{lle} Bassèches, il étudie l'action des vaccins para-typhiques sur les souris. Il se sert d'une souche de para-typhiques B qu'il injecte vivants, tués, sensibilisés ou non, ou qu'il fait ingérer. L'absorption de ces mêmes microbes, utilisés dans les mêmes conditions, ne provoqua pas la moindre immunité, même en employant des doses massives, si bien que ce dernier lot d'animaux fut laissé de côté. Mais quelle ne fut pas

la surprise des auteurs, lorsqu'un jour, manquant de souris pour des expériences nouvelles, ils eurent recours à des animaux de ce lot et ils purent leur injecter des doses mortelles sans provoquer le moindre trouble. L'expérience fut répétée sur des centaines de souris et M. Besredka et M^{lle} Bassèches firent toujours les mêmes constatations : A partir du deuxième jour après l'injection et pendant un mois et demi environ, il existe une immunité capable de préserver contre plusieurs doses mortelles, et d'autant plus solide que les virus ingérés sont plus virulents. « L'Immunité à la suite d'ingestion par la voie buccale s'établit tardivement. Très solide, en cas d'ingestion de microbes vivants, elle est fragile et d'ailleurs aléatoire en cas d'administration de microbes morts ».

Mais comment se hasarder à appliquer de tels procédés en médecine humaine ! De nouvelles expériences sur des lapins permirent à Besredka de trouver un artifice pour sensibiliser la muqueuse intestinale et lui permettre ainsi l'absorption des microbes tués par chauffage. Les lapins qui ingèrent successivement quelques cc. de bile et 24 heures après des bacilles typhiques ou para-typhiques vivants succombent, tandis que les lapins non sensibilisés par la bile résistent à une semblable ingestion. Ayant constaté ce fait, qui démontrait bien la réceptivité spécifique de l'intestin, Besredka eut l'idée de faire ingérer à des lapins, à quelques heures d'intervalle, quelques cc. de bile puis, une quantité convenable de bacilles tués par chauffage. Les expériences furent concluantes et une solide immu-

nité put être ainsi réalisée ; les animaux résistèrent même à des doses mortelles inoculées dans les veines. Voici d'ailleurs les conclusions de cet auteur à la suite de ses nombreuses expériences et observations. Elles peuvent être considérées comme un des plus beaux mémoires sur l'immunité locale et l'immunisation de l'intestin :

« 1° La vaccination contre les états typhoïdes, par la voie sous-cutanée, confère à l'homme une immunité bien inférieure à celle qui suit une fièvre typhoïde contractée par la voie buccale.

2° Chez le lapin, l'infection au moyen du virus vivant par la voie buccale ne confère pas d'immunité. L'immunité n'apparaît pas, contrairement à ce qui se passe chez la souris, alors même que l'intervalle entre l'absorption du virus et l'épreuve est de plus de 10 jours.

3° Par contre, le lapin chez lequel l'infection par voie buccale est précédée d'ingestion de bile, se comporte comme l'homme qui a eu la fièvre typhoïde : il acquiert une immunité solide.

4° L'examen du sérum, chez le lapin vacciné par la bouche, au moyen du virus vivant après sensibilisation préalable, révèle les mêmes anticorps que lors de vaccinations par toute autre voie.

5° Au cours de l'immunisation per os, ces anti-corps disparaissent du sang. L'immunité acquise est donc indépendante de la teneur du sérum en anticorps. Aucun parallélisme n'existe d'ailleurs entre les deux phénomènes : l'ingestion du virus vivant, sans bile,

crée des anticorps sans créer l'immunité ; l'inverse se produit lors de l'ingestion du virus chauffé avec bile.

6° L'ingestion du virus vivant est suivie d'une forte production d'agglutinines, aussi bien chez le lapin neuf que chez le lapin ayant absorbé auparavant des bacilles chauffés seuls. Cette production d'agglutinines, à la suite de l'ingestion de virus vivant, est beaucoup moindre chez le lapin qui avait absorbé autrefois des bacilles chauffés et de la bile. Cette différence tient à la perméabilité de l'intestin vis-à-vis du virus chez les deux premiers, et à sa relative imperméabilité chez le dernier.

7° L'imperméabilisation de l'intestin est l'expression de sa vaccination locale : le lapin, dont l'intestin est devenu imperméable vis-à-vis du virus typhique et paratyphique, est un lapin vacciné.

8° Les repas microbiens ont beau être multipliés, ils peuvent être constitués par du virus vivant ou chauffé, l'animal n'en tire aucun bénéfice. Par contre, un unique repas de virus chauffé, assaisonné de bile, assure au lapin une immunité solide.

9° L'immunité consécutive à la vaccination par la bouche apparaît avec une grande rapidité, ce qui rend peu probable la participation des anticorps.

10° Tout comme l'immunité naturelle, l'immunité artificielle vis-à-vis des virus typhiques et paratyphiques repose sur celle de la paroi intestinale. Le mécanisme de l'immunité aussi bien naturelle qu'acquise, s'explique par le jeu de la barrière que la muqueuse

intestinale oppose au virus, et qui, selon le cas, est tantôt intacte, tantôt renversée par la bile.

Ainsi, Besredka démontrait de façon évidente que l'intestin du lapin apparemment réfractaire, était bien au contraire l'organe sensible aux bacilles des groupes typhiques et para-typhiques: le para B introduit par la bouche chez un lapin, ne provoque en effet aucun trouble; mais, si on a eu la précaution de sensibiliser l'intestin par la bile, la même absorption de bacilles permettra le développement d'une maladie intestinale mortelle. Et, si l'intestin est le seul organe réceptif, il est aussi le seul organe qui confère l'immunité, car s'il n'y a pas eu sensibilisation intestinale préalable, l'ingestion des bacilles vivants, même à doses considérables, ne protège pas le lapin contre l'injection d'une seule dose mortelle.

Le rôle des anticorps paraît ici plus que partout ailleurs bien indépendant de l'immunité conférée: en effet, Besredka note que l'ingestion de bacilles vivants, qui provoque la formation d'agglutinines, ne crée pas l'immunité, tandis qu'en employant des bacilles morts, il y a immunisation et absence d'anticorps. Cette discordance s'observe également chez l'homme qui a eu une fièvre typhoïde: les anticorps qui étaient facilement décelables pendant la période d'état de la maladie ne le sont plus que difficilement quelques années après, alors que l'immunité persiste encore d'une façon certaine.

Le mécanisme de l'immunité acquise semble bien reposer ici sur un mécanisme local, la vaccination des

cellules réceptives sensibilisées par l'action de la bile, provoque la création d'une véritable barrière intestinale opposée à la pénétration et à l'action des germes les plus virulents.

Nos conclusions seront les mêmes pour les infections typhiques, para-typhiques et dysentériques :

- 1° *L'intestin est l'organe électif ;*
- 2° *L'intestin est seul capable de conférer l'immunité ;*
- 3° *Les anticorps ne participent pas à l'Immunité.*

LA VACCINATION PRÉVENTIVE BUCCALE DANS LES INFECTIONS TYPHIQUES ET PARA-TYPHIQUES

La voie buccale paraît bien être d'après ce qui précède la meilleure voie d'introduction du vaccin dans les infections typhiques et para-typhiques. En effet, puisque l'intestin est le seul organe sensible et qu'il est seul capable de conférer par l'immunisation de ses cellules réceptives la résistance de l'organisme, il semble tout naturel de chercher à établir un contact direct entre la muqueuse sensible et le virus vaccinant. Depuis longtemps, de nombreux essais de vaccination buccale ont été tentés. Malheureusement, les résultats n'ont pas été enregistrés systématiquement et il est difficile de se rendre compte de la valeur absolue de cette méthode. Pendant la guerre, on a eu presque uniquement recours aux vaccinations sous-cutanées, mais il a été constaté que ces injections de microbes morts (éthérés, chauffés, sensibilisés, iodés ou huilés) n'ont pas toujours conféré à l'organisme une immunité aussi solide que celle

résultant d'une première atteinte de la maladie. Pierre Hébert et Marcel Bloch ont enregistré au Laboratoire de bactériologie de Bar-le-Duc, la statistique suivante : Sur 102 hémocultures positives au bacille typhique, ils relevèrent 38 sujets insuffisamment vaccinés, 23 sujets non vaccinés et 41 sujets très bien vaccinés. Ces derniers avaient en effet reçu d'une façon certaine 4 injections vaccinales.

L'Immunité conférée par la voie sous-cutanée n'est donc certainement pas à l'abri de toute critique et l'on peut se demander si les superbes résultats obtenus expérimentalement sur les animaux par la vaccination buccale, ne pourraient pas être réalisés chez l'homme. De plus, il est incontestable que de nombreux accidents parfois graves, ont été relevés au cours des vaccinations sous-cutanées, mais nous ne pouvons ici insister sur ces faits. En tous cas, la vaccination per os aurait certainement l'avantage incontestable d'être facilement acceptée par tout le monde même par les plus pusillanimes et, ce fait mérite d'être retenu, car il peut avoir une portée sociale considérable.

Cependant, bien que la vaccination anti-typhique par voie buccale ne soit pas acceptée encore sans méfiance, des expériences concluantes ont déjà été faites. L. Vaillant a fait en 1921, dans le Pas-de-Calais, des vaccinations buccales portant sur les habitants de 6 villages où s'étaient produits de nombreux cas de typhoïdes. 1.236 personnes furent vaccinées par la voie buccale (vaccin + bile) et 173 par le vaccin T. A. B. chauffé. Environ 650 personnes échappèrent à la vacci-

nation. Parmi les sujets ayant absorbé le vaccin bilié de Besredka, 5 furent atteintes le jour de la vaccination ou le lendemain, et 2 le dixième jour après, soit 0,17 %. Parmi les vaccinés par le T.A.B., 4 sujets présentèrent les symptômes de la fièvre typhoïde entre le 5^e et le 12^e jour après la dernière injection, soit 2,3 % ; parmi les non vaccinés, c'est-à-dire 650 habitants, on compta 21 cas de fièvres typhoïdes déclarées après l'époque des vaccinations, soit 7,7 %.

Ces résultats encourageants ont été confirmés par une autre statistique enregistrée au Prytanée militaire de La Flèche, en 1923. Une forte épidémie de fièvre typhoïde s'était déclarée dans cet établissement et l'on eut à enregistrer 43 cas graves, du 8 au 18 avril 1923, sur le total des 523 élèves de cet établissement. La vaccination per os fut pratiquée pour 268 élèves dont le mauvais état général contre-indiquait la vaccination par la voie sous-cutanée. 253 élèves furent vaccinés par injections sous-cutanées de T.A.B. Parmi les premiers, 5 tombèrent malades dans les 11 premiers jours et, parmi les seconds, 10 tombèrent malades dans les 20 jours qui suivirent la vaccination. D'ailleurs, on n'eut à enregistrer parmi ces infestés aucun décès et la guérison survint rapidement. Il semble bien qu'on puisse conclure de cet essai que la vaccination par la bouche est tout au moins aussi efficace que la vaccination par la voie sous-cutanée ; de toute façon, elle ne provoqua aucun trouble chez les sujets débiles sur lesquels elle fut pratiquée.

Tout récemment, A. Gautier a pratiqué 651.000 vac-

cinations anti-typhoïdiques par voie hypodermique sans aucun accident. En collaboration avec MM. G. Blanc et J. Abousselam, il a effectué également des essais de vaccinations par voie buccale sur l'ensemble de la population de 3 villages où sévissait une épidémie de typhoïde. Sur 3.440 vaccinés par ce procédé, on a constaté seulement 5 fièvres typhoïdes post-vaccinales, toutes survenues durant la période négative.

Il serait à souhaiter que de nouvelles observations viennent consolider et confirmer toute la valeur de ces statistiques. En tous cas, lorsque l'on a affaire à un organisme affaibli ou débilité, il est certainement plus prudent d'employer d'ores et déjà cette méthode de vaccination par voie buccale et il serait même à conseiller pour éviter tous les accidents possibles consécutifs à la vaccination sous-cutanée, de prescrire toujours l'absorption d'entéro-vaccins avant l'introduction sous la peau des vaccins T. A. B. Notre Maître, M. Laubry, nous a toujours conseillé cette façon de procéder et, en prenant cette précaution, nous n'avons jamais eu à enregistrer d'accidents vaccinaux.

Pour terminer cette étude sur l'entéro-vaccination disons, en quelques mots, comment l'on doit procéder pour ce mode de vaccination.

Le sujet à vacciner doit prendre à jeun le matin, pendant 3 jours de suite, à une heure d'intervalle, 2 comprimés: le premier contient 20 centigr. de bile rendue pâteuse par dessication et enrôlée dans du gluten; le deuxième contient 5 centigr. de germes typhiques et para-typhiques tués par chauffage à 65°.

desséchés dans le vide et également eurôbés dans du gluten. L'Immunité apparaît dès le troisième et quatrième jour: et aucune contre-indication n'existe pour ce mode d'immunisation.

Il est évident qu'il est difficile de contrôler sur l'homme la valeur de cette vaccination par voie digestive. M. le Professeur Achard et son assistant S. Bloch, ont recherché chez les vaccinés les modifications humorales consécutives. Ces auteurs ont pu généralement obtenir tardivement une réaction de fixation positive, démontrant bien la formation des sensibilisatrices, mais la recherche des agglutinines a toujours donné des résultats négatifs. Mais, l'importance que l'on doit attacher à la formation des anticorps dans une immunité qui doit être purement locale, est d'après ce que nous avons vu bien minime. Aussi, à notre avis, seule la longue pratique de la vaccination par voie digestive, pourra confirmer la valeur de cette méthode.

Les travaux de Sanarelli, Besredka, Cantacuzène et Marie nous ont appris à connaître l'enterotropisme des vibrions cholériques : injectés sous la peau ou en n'importe quel point de l'organisme, ces microbes se portent rapidement sur les parois intestinales et principalement sur la muqueuse du jejunum où s'exerce une vibriolyse intense. Si l'on injecte à un lapin ou à un cobaye, dans les veines, dans le péritoine ou sous la peau, une dose mortelle de vibrions cholériques, on est frappé à l'autopsie de l'animal par l'intensité des lésions intestinales. Si la dose injectée n'a pas été mortelle à bref délai, il est impossible de retrouver dès la douzième heure des

vibrions dans le sang: tous sont allés se fixer sur l'intestin. Par contre, l'introduction per os de vibrions virulents est sans aucune action sur l'organisme. Il faudrait, pour obtenir une intoxication, neutraliser l'acidité gastrique et immobiliser les anses intestinales par de l'opium, ou bien encore avoir recours à un lapin à la mamelle qui n'a pas encore de flore intestinale antagoniste (Metchnikoff).

L'IMMUNITÉ DANS LE CHOLÉRA. — VACCINATION BUCCALE PRÉVENTIVE

Masaki, dans le laboratoire de Besredka, a démontré qu'après une sensibilisation préalable, par la bile de bœuf stérilisée, la résorption de l'endotoxine vibronienne se fait, et qu'il se forme dans le sang des agglutinines sans que l'on puisse noter cependant la présence d'anti-corps préventifs. Contrairement à ce qui se passe pour le bacille typhique, le vibron tué, donné à l'animal après la bile, ne développe aucune immunité malgré la formation d'anti-corps. L'absorption de bile et de virus vivant provoque dans les premiers jours une faible production d'agglutinines qui disparaissent rapidement dès que l'immunité s'installe. Glottof, de Moscou, alors que le choléra était devenu endémique en Russie, entreprit une belle série d'expériences sur 29 lapins et 35 cobayes et arriva aux mêmes conclusions. « Les vibrions cholériques, qu'ils soient introduits par la voie buccale ou par la voie sanguine, viennent se localiser principalement au niveau du canal intestinal.

Les lapins auxquels on fait ingérer des vibrions tués, succombent à l'inoculation consécutive des vibrions virulents dans le sang.

Les lapins auxquels on fait ingérer des vibrions tués après une sensibilisation préalable par la bile, acquièrent l'Immunité anti-cholérique.

Cette Immunité s'observe déjà vers le cinquième jour et peut être constatée encore vers le quarante-cinquième jour. Elle semble s'établir sans aide d'anticorps et être de nature locale et tissulaire. »

De même que pour les infections typhiques et dysentériques, nous concluons que pour l'infection à vibrions cholériques :

1° *L'intestin est l'organe électif ;*

2° *L'intestin est le seul organe qui confère l'Immunité ;*

3° *Les anticorps ne participent pas à l'Immunité.*

La vaccination sous-cutanée est capable de réaliser, nous le savons, cette Immunité. Mais, on a pu se demander s'il n'y aurait pas avantage à remplacer ce mode de vaccination par la voie buccale. De nombreux essais sont effectués et principalement en Russie, sous la direction et le contrôle de Tarrassewitch. L'avenir nous dira quels en seront les résultats.

L'IMMUNITÉ DANS LA FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE ET DANS LA PESTE

Nous n'insisterons pas sur ces infections dont la porte d'entrée intestinale n'est vraisemblable que pour

la fièvre de Malte. On sait en effet que cette maladie du littoral méditerranéen est toujours consécutive à l'absorption du lait d'une chèvre infectée. Ch. Nicolle et E. Conseil, pour lutter contre cette infection qui est endémique dans certains pays, comme la Tunisie, entreprirent des recherches pour la vaccination anti-mélicoccique. La solution de ce problème les intéressait d'autant plus que chacun sait combien sont fréquentes les infections contractées par les gens de Laboratoire, exposés à la manipulation fréquente de ces germes si facilement infectants. Ces auteurs purent réaliser une Immunité solide mais peu durable par la vaccination sous-cutanée (1800 millions de germes tués en deux fois) et par la voie digestive (400 millions en 4 prises). Les témoins inoculés contractèrent la maladie tandis que les vaccinés résistèrent. Mais il faudrait renouveler la vaccination très fréquemment, et il est difficile de faire accepter une pareille obligation par toute une population.

L'origine intestinale de la peste passe pour être exceptionnelle. Cependant, bien que le but d'une immunisation intestinale ne semble pas présenter d'intérêt, quelques essais de vaccination buccale anti-pestense méritent d'être signalés. Mercatelli, en 1902, Giuseppe Fornario, en 1907, et plus tard F. Noc, obtinrent des résultats plus ou moins heureux. Léger et Baury s'inspirant des travaux de Besredka firent ingérer à des cobayes et à des singes cynocéphales, de la bile et des bacilles pesteux tués. Ils réalisèrent ainsi une immunisation solide et il est à souhaiter que des essais sur

l'homme soient entrepris, car les indigènes accepteraient plus facilement cette méthode d'Immunisation.

CONSIDÉRATIONS SUR LE MÉCANISME DE L'IMMUNISATION INTESTINALE

L'étude des trois grandes maladies intestinales (infections dysentériques, typhiques et cholériques) nous a montré de façon évidente le rôle prépondérant et même exclusif joué par les cellules réceptives de l'intestin. Dans tous les cas, nous avons constaté qu'une première lésion de la barrière muco-épithéliale est nécessaire pour que le passage des microbes vers le sang soit empêché. La première effraction est toujours suivie de l'apparition d'anticorps dans le sang. Et cette réaction humorale s'explique aisément. Le virus dysentérique tué et même sans bile est capable de produire cette violation nécessaire et indispensable.

Le para B tué, exigera le concours de la bile, tandis que le vibron cholérique devra être absorbé vivant et avec de la bile, pour créer les lésions capables d'assurer une immunisation solide. La production des anticorps semble suivre une courbe inverse de celle de l'Immunité.

Nous voyons ici toute l'importance de ce mécanisme de défense qui intéresse seulement un territoire bien déterminé et semble mettre en œuvre des moyens purement locaux. Pour qu'il y ait apparition de l'Immunité, il faut que les organes lymphoïdes de l'intestin aient été lésés une première fois. Ils seront alors organisés pour la lutte et ne toléreront plus une nouvelle effraction.

La théorie de Metchnikoff sur la phagocytose ne perd aucun de ses droits: tout au plus peut-on remarquer qu'il y a vraisemblablement une adaption leucocytaire à des territoires bien déterminés de l'organisme et que ces leucocytes mis en garde contre des attaques microbiennes, seront capables, le cas échéant, d'assurer une résistance plus solide et spécifique.

DE L'IMMUNITÉ LOCALE EN GÉNÉRAL

UTILISATION PRATIQUE DES VACCINATIONS

LOCALES

Nous avons vu comment dans certaines infections, la peau et l'intestin, peuvent, après une Immunisation locale, opposer une barrière puissante à la pénétration des germes. Ce qui est vrai pour la peau et l'intestin existe également pour d'autres organes, peut-être même pour tous les organes et tous les tissus. C'est ainsi que le poumon, dans certaines maladies, oppose une résistance naturelle à certains micro-organismes. Besredka a montré toute l'importance de ce filtre pulmonaire et il nous a prouvé combien l'Immunité naturelle locale de cet organe pouvait être exaltée artificiellement par la vaccination. Il a injecté à des cobayes, dans la trachée et à plusieurs reprises, des bacilles diphtériques tués, tandis que des animaux témoins recevaient dans les mêmes conditions le vaccin sous la peau. Les premiers résistèrent à l'inoculation intra-trachéale d'une dose mortelle de bacilles, tandis que tous les témoins succombaient. Comme la vaccination, par voie trachéale

ne déclancha pas la formation d'anticorps, il était naturel de conclure à l'Immunité locale acquise par le poumon.

Mais si les différents organes d'un être vivant sont capables d'acquérir une Immunité propre contre certains germes, il faut également remarquer que certains micro-organismes peuvent s'adapter à certains tissus et y développer leur virulence. Dans ce cas d'adaptation, seule l'immunisation tissulaire sera efficace et de nombreux exemples nous l'ont démontré.

Le coli-bacille, saprophyte de l'intestin, pourra sous une influence quelconque, acquérir de la virulence et occasionner des lésions dans cet organe ; ce même microbe, pourra selon les circonstances, se cantonner dans une plaie cutanée et y entretenir l'infection. Il y a là deux adaptations différentes d'un même germe, il devra y avoir deux modes différents d'Immunisation. Nous vous rapportons l'observation d'une malade que nous présentons, le 10 janvier 1924, à la Société de Dermatologie, pour des lésions d'onxyxis et de péri-onxyxis à coli-bacilles :

M^{lle} L... est atteinte depuis le 1^{er} mai 1923 de lésions des ongles et des bourrelets périphériques. L'affection débute par une inflammation périonguéale : chaleur, rougeur, battements douloureux, sont les symptômes précurseurs de l'apparition de nombreuses tournioles laissant soudre un pus épais, blanchâtre, inodore. Les ongles se décollent d'arrière en avant et sur les côtés ; ils deviennent durs, cassants, bosselés et desquamant par couches. Six doigts sont successivement atteints et l'affection procède par poussées. La malade

qui souffre beaucoup et ne peut même plus se ganter, va consulter plusieurs médecins qui ordonnent des traitements divers. C'est sans succès qu'on essaye l'eau d'Alibour, les préparations iodées, le nitrate d'argent, l'Ichtyol, la pommade au collargol, le néol, l'alcool camphré, le métacuprol, l'oxyde de zinc, les vaccins staphylococciques et le stannoxyl. Au mois de juillet la malade va consulter M. Debré qui nous demande un examen bactériologique du pus. A trois reprises, à huit jours d'intervalle nous obtenons des cultures pures de coli-bacille. Ce germe qui présente tous les caractères morphologiques et biologiques de son groupe est agglutiné par le sérum de la malade au 1/200 en 15 minutes; un sérum normal ne l'agglutine pas. L'inoculation sous-cutanée de 1/2 cm³ de culture virulente à la souris donne un abcès local sans amener la mort. Sur les conseils de M. Debré nous préparons un auto-vaccin iodé renfermant environ un milliard de germes par centimètre cube. Les injections sont faites tous les deux jours à la pointe de l'omoplate aux doses croissantes de 1/4, 1/2, 3/4... jusqu'à 2 cm³. Les réactions locales sont marquées. Après certaines injections on note une réaction locale nette : quelques heures après la piqûre, les doigts gonflent, deviennent rouges et battent douloureusement; presque toujours on note une réaction générale caractérisée par une élévation de température de 1° à 1°5, des maux de tête, de la courbature avec frissons. Après une série de 20 injections trois doigts sur six sont guéris; les trois autres sont simplement améliorés. La malade va faire une saison à La Bourboule et en septembre nous faisons un nouveau prélèvement sur les doigts encore malades. Nous retrouvons toujours le même colibacille, mais les cultures plus difficiles à obtenir semblent moins abondantes. Une nouvelle série de 15 piqûres améliore les trois doigts malades, mais comme la guérison définitive semble difficile à s'établir, nous injectons dans les doigts, aussi près que possible des lésions, une petite quantité (1/4 de cm³) de

vaccin. Les réactions locales sont vives, mais sont suivies ultérieurement d'une grande amélioration. Les ongles repoussent rapidement ; ils sont unis, lisses et résistants. L'action de cette méthode thérapeutique semble être plus rapide et plus efficace que les injections pratiquées dans un territoire éloigné des lésions. Notre malade considérablement améliorée reste en observation.

Conclusion. — Nous croyons pouvoir conclure en disant que l'onxyxis et périonxyxis à coli-bacilles est une affection tenace, rebelle, très longue à guérir.

L'auto-vaccinothérapie et principalement la recherche de l'immunité locale semblent être les méthodes thérapeutiques de choix.

Nous avons revu notre malade à plusieurs reprises, et la guérison se maintient parfaite. Seule la vaccination tissulaire locale a pu venir à bout définitivement d'une infection localisée durant plusieurs mois.

Goldenberg a préconisé l'emploi de vaccins polyvalents locaux dans la pyorrhée alvéolaire. Les microbes de la flore buccale (streptocoque, staphylocoque, pneumocoque, tétragène, micrococcus catarrhalis et pneumobacille de Friedländer) sont tués par la chaleur et mélangés à un vaccin à la soude qui sert d'excipient ; la suspension microbienne contenant environ un milliard de germes par cc. est injectée localement au niveau des gencives. Ce mode de traitement a permis d'enregistrer 92 % de guérisons.

Mutermilch et Lavedan ont obtenu d'heureux résultats en traitant les cancers infectés du col utérin, par des auto-vaccins locaux. Les streptocoques aérobies et anaé-

robies infectant ces lésions, sont généralement rebelles à tous les traitements locaux et généraux: le traitement local pratiqué à l'aide de pansements vaccinaux quotidiens amène en quelques jours une désinfection totale permettant l'action efficace des radiations.

Levy-Solal, Simard et Leloup, ont utilisé, dans l'infection puerpérale des filtrats streptococciques « vaccinants, microbiocides et atoxiques ». Une malade atteinte gravement, fut rapidement améliorée et guérie par ces applications locales: tandis que la température et le pouls tombaient, on notait l'apparition d'une crise polyurique: l'involution utérine s'opérait, et une guérison rapide s'affirmait.

Jeanbrault et Bonnet de Montpellier ont rapporté un cas de cystite à pneumo bacilles de Friedlander guérie par des instillations quotidiennes intra-vésicales d'auto-vaccin.

Nous pourrions multiplier les exemples, et pour être complets nous devrions consacrer une étude spéciale aux phénomènes si intéressants des Ectodermoses neurotropes mis en évidence par Lévaditi, mais ce n'est pas là notre but. L'observation fréquente de ces phénomènes d'immunisation tissulaire locale nous montre sous un jour nouveau les conceptions que l'on est en droit de se faire sur l'immunité. Cette dernière ne consiste pas comme on l'a cru pendant longtemps, en une réaction humorale déclanchée à la suite de l'introduction dans l'organisme d'une antigène quelconque. Des facteurs d'une grande importance sont mis en jeu, et nous devons tenir compte non seulement de

la nature du virus et de son action sur les tissus infectés, mais encore de son mode de pénétration et de la façon dont les cellules réceptives seront capables de réagir. La véritable septicémie, déclanchant des réactions humorales vives, est toujours consécutive à une infection localisée qui n'a pu être jugulée. Il faut donc savoir s'adresser en temps voulu aux cellules réceptives; il faut déclancher par un processus d'immunisation locale, la résistance de tout l'organisme. Le mode d'introduction des vaccins prend ainsi une importance considérable, méconnue jusqu'à ce jour. Le mode de préparation des vaccins tient également un rôle de premier plan : quand nous voudrions faire de la prophylaxie, nous aurons surtout recours aux microbes tués. Dans la vaccination curative, les auto-filtrats microbiens, « les antivirüs de Besredka » devront avoir nos préférences. Mais, dans tous les cas, nous devons nous attacher à la réalisation d'une Immunisation locale, ne pouvant d'ailleurs être obtenue que par la vaccination des cellules sensibles. Les scarifications, l'épilation, l'absorption de bile, seront des artifices qui nous permettront d'atteindre directement les cellules réceptives et de solliciter de leur part une réaction en faveur de l'immunisation générale.

Ainsi se trouvera réalisée l'immunisation spécifique tissulaire conférant à l'organisme l'immunité totale, et s'affirmera le grand principe érigé en dogme par Besredka :

« Chaque virus a son organé — chaque organe son immunité. »

CONCLUSIONS

Il semble bien résulter de l'ensemble des travaux que nous venons de passer en revue et de nos observations personnelles que :

1° A côté de l'Immunité générale répondant aux conceptions classiques, il existe une Immunité tissulaire, locale, capable de conférer à l'organisme entier des moyens de défense suffisants pour juguler toute agression microbienne. Cette Immunisation d'un groupe de cellules sensibles, réalise bien en effet, l'Immunité générale, car les éléments microbiens, ne trouvant plus d'organes réceptifs, ne sauraient se développer et se multiplier dans un terrain défavorable ;

2° Cette Immunité locale est spécifique ;

3° Elle semble être indépendante du développement des anticorps : ces derniers, témoins de l'infection, ne seraient donc pas toujours les indispensables auxiliaires de l'Immunisation ;

4° Le mode d'introduction des virus-vaccins, prend,

comme nous l'avons démontré, une importance considérable : la vaccination locale assurant le contact direct entre les produits immunisants et les cellules réceptives, semble devenir la méthode de choix. Ce mode d'immunisation est inoffensif et facile à réaliser, tout au moins en ce qui concerne les pansements cutanés et les vaccinations par voie digestive ;

5° Les Filtrats microbiens, riches en anti-virus, seront avantageusement employés, non seulement pour réaliser l'Immunité, mais encore et surtout comme agents thérapeutiques puissants et d'action rapide.

Vu Bon à imprimer :
Le Président de Thèse.
ACHARD.

Vu et PERMIS d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris.
APPELL.

Vu :
Le Doyen,
ROGER.

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD et S. BLOCH. — Contrôle de la vaccination anti-typhoïdique par voie buccale (*Acad. de Méd.*, 29 avril 1924).

AITOFF. — Inoculation du charbon par la muqueuse conjonctivale (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, juillet 1922).

ANGLADE. — Note concernant un essai de vaccination locale de l'intestin contre la dysenterie d'après le procédé Besredka (*C. R. Biol.*, 16 février 1924).

ANTONOVSKY. — Essai de vaccination antidysentérique per os, d'après le procédé de Besredka (*C. R. Biol.*, 7 mars 1924).

ARLOING et DUFOUR. — Vaccination cutanée, transcutanée et sous-cutanée contre l'infection pyocyannique du cobaye. Résultats comparatifs (*C. R. Biol.*, 23 février 1924).

BASS. — Essai de vaccinothérapie par la voie cutanée (*C. R. Biol.*, 2 juin 1923).

— De la vaccinothérapie au moyen des pansements d'origine microbienne (*C. R. Biol.*, 30 juin 1923).

BASS, SOUPAULT, BROUET. — Des pansements antimicrobiens dans la pratique humaine (*Presse Médicale*, 16 janvier 1924).

BALTEANU et TUPORAN. — Essais de vaccination cutanée des souris contre le Typhi-Murium (*C. R. Biol.*, 16 mars 1919).

BESREDKA et BASSÈCHES. — Des virus sensibilisés. Vaccination antiparatyphique (*Ann. Inst. Past.*, mai 1918).

— Du mécanisme de l'infection dysentérique. De la vac-

cination contre la dysenterie par la voie buccale et de la nature de l'immunité antidysentérique (*Ann. Inst. Past.*, mai 1919).

BESREDKA. — De la vaccination contre les états typhoïdes par la voie buccale (*Ann. Inst. Past.*, décembre

— Injection et vaccination par voie trachéale (*Ann. Inst. Pasteur*, juin 1920).

— Vaccination par voie cutanée. Charbon : anti-infection, anti-vaccination, anti-immunité (*Ann. Inst. Past.*, juillet 1921).

— Immunité générale par immunisation locale (*Bull. Inst. Past.*, 30 juin 1922).

— Immunité générale par immunisation locale (*Bull. Inst. Past.*, 15 juillet 1922).

— Etude sur l'immunité locale. Staphylocoque : cuti-vaccination et cuti-immunité (*C. R. Biol.*, 19 mai 1923).

— Etude sur l'immunité locale. Le pansement antistaphylococcique (*C. R. Biol.*, 2 juin 1923).

— L'expérience de La Flèche. A propos de la vaccination anti-typhique (*C. R. Biol.*, 7 juillet 1923).

BESREDKA et URBAIN. — Etude sur l'immunité locale. Le pansement antistreptococcique (*C. R. Biol.*, 21 juillet 1923).

— Quelques considérations sur le mécanisme de l'immunité locale (*C. R. Biol.*, 8 décembre 1923).

BESREDKA et GOLOVANOFF. — De la vaccination anticholérique. Etude sur l'immunité locale (*C. R. Biol.*, 10 novembre 1923).

— De l'immunité locale (*Bull. Inst. Past.*, 31 mars 1924).

— De l'immunité locale. Culti-vaccination et pansements spécifiques (*Revue Médicale*, 12 juillet 1924).

BESREDKA et DE TREVISE. — De la vaccination du cobaye contre le sang charbonneux (*Ann. Inst. Past.*, 1922, p. 562).

BOQUET. — Sur l'infection charbonneuse du cobaye par inoculation sous-muqueuse de bacteridies (*C. R. Biol.*, 19 janvier 1924).

Sur la réceptivité du cobaye et de la souris au charbon (*C. R. Biol.*, 11 avril 1924).

BROCOU-ROUSSEU et URBAIN. — Anti-vaccination et anti-immunité anticharbonneuse chez le cheval (*C. R. Biol.*, 2 juin 1923).

BROCOU-ROUSSEU, FORGIOT et URBAIN. — Vaccination contre le streptocoque par la voie cutanée (*C. R. Biol.*, juin 1923).

BROCOU-ROUSSEU et URBAIN. — Vaccination par la voie cutanée contre le charbon chez le cheval (*C. R. Biol.*, 21 juillet 1923).

— De la réceptivité pulmonaire à l'infection charbonneuse chez le lapin et le cobaye (*C. R. Biol.*, 12 janvier 1924).

CALMETTE. — Les vaccinations microbiennes par voie buccale (*Ann. Inst. Past.*, 1923, page 900).

CERMANU et SCHATZEAU. — Sur la réceptivité des divers tissus pour le charbon expérimental (*C. R. Biol.*, 4 avril 1924).

CINCA et BALTEANU. — Réactions de la peau dans la vaccination cutanée (*C. R. Biol.*, 8 février 1924).

— Vaccination anticholérique par voie cutanée chez le cobaye (*C. R. Biol.*, 8 février 1924).

COMBIESCO. — Recherches sur le mécanisme de l'infection charbonneuse. Rôle de la peau dans l'infection charbonneuse (*C. R. Biol.*, 21 juillet 1923).

— Sur la réceptivité pulmonaire à l'infection charbonneuse (*C. R. Biol.*, 28 mars 1924).

DELABTER. — De l'immunisation locale à l'immunité générale (*Presse Médicale*, 2 janvier 1924).

DOPTER. — Vaccination préventive contre la dysenterie bacillaire (*Ann. Inst. Past.*, 1909, p. 677).

- FRANS DE POTTER. — Recherches sur la vaccination antistaphylococcique (*C. R. Biol.*, 20 octobre 1923).
- GAUTIER. — Vaccination et vaccinothérapie par voie digestive contre la dysenterie bacillaire (*Acad. de Méd.*, 15 janvier 1924).
- Vaccination par voie buccale contre la typhoïde (*Acad. de Méd.*, 15 avril 1924).
- GILTOFF. — De l'immunisation contre le choléra par voie buccale (*C. R. Biol.*, 7 juillet 1923).
- GOLDENBERG. — De l'immunisation locale dans le traitement de la pyorrhée alvéolaire (*C. R. Biol.*, 9 juin 1923).
- GOLOVANOFF. — De l'action de la bile prise par la bouche sur la réceptivité vis-à-vis des vibrions cholériques injectés dans les veines (*C. R. Biol.*, 22 décembre 1923).
- GRATIA. — Phagocytose et immunité locale (*C. R. Biol.*, 20 octobre 1923).
- HABABOU-SALA. — Contribution à l'étude du charbon chez le rat blanc (*C. R. Biol.*, 4 avril 1924).
- HARRY PLOTZ. — Rôle de la peau dans l'infection et l'immunité charbonneuse (*Ann. Inst. Past.*, février 1924).
- HEBERT et M. BLOCH. — Recherches sur la Fièvre typhoïde, juillet 1915-janvier 1919 (*Ann. Inst. Past.*, février 1922).
- JAUBERT. — Intradermovaccinothérapie de l'acné polymorphe infectée (*C. R. Biol.*, 21 avril 1923).
- Un cas d'onyxis et périonyxis à colibacilles traité par auto-vaccin (*Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, Malade présenté par M. Montclair, 10 janvier 1924).
- JAUBERT et GIEFFON. — Procédé rapide pour obtenir les filtrats microbiens (*C. R. Biol.*, 29 novembre 1924).
- JEANBRAU et BONNET. — Infection uro-génitale à pneumobacilles de Friedlander guérie par auto-vaccination (*Soc. de Biol. de Montpellier*, 1^{er} février 1924).
- LEVADITI. — Sur l'état réfractaire acquis des plaies ancien-

- nement infectées par les streptocoques (*C. R. Biol.*, 16 novembre 1918).
- LEVY-SOLAL, SIMARD et LELÔUP. — Traitement de l'infection puerpérale par un filtrat de culture de streptocoque en bouillon (*C. R. Biol.*, 23 février 1924).
- MUTTERMILCH et LAVEDAN. — Traitement des infections streptococciques des cancers et principalement des cancers du col utérin par les auto-vaccins locaux (*C. R. Biol.*, 30 juin 1923).
- NICOLLE et CONSEIL. — Vaccination préventive par voie digestive chez l'homme (*C. R. Acad. des Sciences*, mars 1922).
- NICOLLE et CONSEIL. — Vaccinations préventives par voie digestive chez l'homme dans la dysenterie bacillaire et la Fièvre méditerranéenne (*Ann. Inst. Past.*, août 1922).
- PASCAL. — Vaccination antidysentérique par voie buccale (*C. R. Biol.*, 18 octobre 1924).
- RIVALIER. — Recherches sur l'immunité locale cutanée vis-à-vis du streptocoque chez le lapin (*C. R. Biol.*, 13 octobre 1923).
- SATO. — Experimentelle Beiträge zur takzineimmunität (*Zeitschr. f. Immunitäts f. I*, Orig. t. XXXII, 20 octobre 1921).
- TERRO et DOMINGO. — Les anticorps locaux dans les immunités locales (*C. R. Biol.*, 17 février 1923).
- VALLÉE. — Recherches sur l'immunisation antituberculeuse (*Ann. Inst. Past.*, août 1909).
- VAILLANT. — Note sur l'emploi du vaccin bilié de Besredka par la voie buccale dans quelques foyers épidémiques de Fièvre typhoïde (*Ann. Inst. Past.*, février 1922).
- VELU. — Essai d'intradermo-vaccination du mouton contre le charbon (*C. R. Biol.*, 28 mars 1924).
- ZOELLER. — Les milieux de culture vaccinés (*Journ. Physiol. et Pathol. générales*, n° 2, 1924).
-

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	1
IMMUNITÉ GÉNÉRALE ET IMMUNITÉ LOCALE.....	3
L'IMMUNITÉ DE LA PEAU.....	12
L'Immunité dans la variole.....	12
L'Immunité dans le charbon.....	14
La Vaccination charbonneuse	20
L'Immunité dans les <i>Staphylococcies</i> et <i>Strepto-</i> <i>coccies cutanées</i>	21
Auto-filtrats microbiens	29
L'IMMUNITÉ DE L'INTESTIN.....	38
L'Immunité dans la Dysenterie bacillaire.....	39
La Vaccination préventive dans la Dysenterie.....	42
L'Immunité dans les Fièvres Typhoïdes et Para- typhoïdes	46
La Vaccination préventive dans les Infections typhi- ques et paratyphiques	53
L'Immunité dans le Choléra. Vaccination buccale préventive	58
L'Immunité dans la Fièvre Méditerranéenne et dans la Peste	59
Considérations sur le mécanisme de l'Immunisation intestinale	60
DE L'IMMUNISATION LOCALE EN GÉNÉRAL. UTILISATIONS PRATIQUES DES VACCINATIONS LOCALES.....	63
CONCLUSIONS	69
BIBLIOGRAPHIE	71
